

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imodium Comp 2 mg / 125 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder loperamidhydroklorid 2 mg og simetikon tilsvarende 125 mg dimetikon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder mindre enn 0,026 mg benzylalkohol og mindre enn 4,4 mg maltodekstrin (som inneholder glukose).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, kapselformede tabletter uten drasjering, preget med “IMO” på den ene siden, og en linje mellom ”2” og ”125” på den andre siden.

Linjen er ikke ment for deling av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imodium Comp tabletter brukes til symptomatisk behandling av akutt diaré hos voksne og barn over 12 år dersom den er ledsaget av luftrelatert abdominalt ubehag som oppblåsthet, mageknip eller flatulens.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne over 18 år

Start med 2 tabletter. Deretter tas 1 tablett etter hver løs avføring. Døgndosen må ikke overskride 4 tabletter. Maksimal behandlingstid er 2 dager.

Ungdom mellom 12 og 18 år

Start med 1 tablett. Deretter tas 1 tablett etter hver løs avføring. Døgndosen må ikke overskride 4 tabletter. Maksimal behandlingstid er 2 dager.

Pediatrisk populasjon

Imodium Comp er kontraindisert til barn under 12 år (se pkt. 4.3).

Bruk hos eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen for bruk hos eldre.

Bruk ved nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Bruk ved nedsatt leverfunksjon

Selv om farmakokinetiske data ikke er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon bør Imodium Comp brukes med forsiktighet grunnet førstepassasje-metabolisme (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Riktig antall tabletter svelges hele med væske

4.3 Kontraindikasjoner

- Barn under 12 år.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med akutt dysenteri, karakterisert ved blodig avføring og høy feber.
- Pasienter med akutt ulcerøs kolitt.
- Pasienter med pseudomembranøs kolitt assosiert med bredspektret antibiotika.
- Pasienter med bakteriell enterokolitt forårsaket av invasive organismer som salmonella, shigella og campylobakter.

Imodium Comp skal ikke brukes når nedsatt peristaltikk bør unngås grunnet mulig risiko for alvorlige følger som ileus, megakolon og toksisk megakolon. Behandlingen skal avbrytes umiddelbart ved tegn til forstoppelse, ileus eller utvikling av utspilt abdomen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med loperamid og simetikon ved diaré er kun symptomatisk. Underliggende sykdom skal utredes og behandles når dette er mulig.

Det kan oppstå forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen hos personer med (alvorlig) diaré. Vurdering av tilstrekkelig tilførsel av væske og elektrolytter er viktig.

Imodium Comp skal seponeres dersom det ikke observeres klinisk effekt i løpet av 48 timer fra start av behandling. Pasienten bør rådes til å oppsøke lege.

Hos AIDS-pasienter som behandles med Imodium Comp mot diaré bør behandling stoppes umiddelbart ved tegn til utspilt abdomen. Isolerte tilfeller av obstipasjon med økt risiko for toksisk megakolon er rapportert hos AIDS-pasienter med både viral og bakteriell infeksiøs kolitt som behandles med loperamidhydroklorid.

Selv om det ikke foreligger noen farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, skal Imodium Comp brukes med forsiktighet hos disse pasientene grunnet redusert førstepassasje metabolisme. Dette preparatet må brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon da det kan gi relativ overdose med påfølgende CNS toksisitet. Bruk av Imodium Comp til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon krever medisinsk overvåking.

Hjertehendelser, inkludert QT-intervall og QRS kompleks prolongasjon, torsade de pointes, har blitt rapportert i forbindelse med overdose. Noen tilfeller hadde et fatalt utfall (se pkt. 4.9). Overdose kan avdekke eksisterende Brugada syndrom. Pasienter bør ikke overskride den anbefalte dosen og/eller den anbefalte behandlingsvarigheten.

Imodium Comp inneholder benzylalkohol som kan forårsake allergiske reaksjoner. Imodium Comp skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, eller pasienter som er gravide eller ammer, pga. risikoen for akumulering og toksisitet (metabolsk acidose).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder mindre enn 0,00044 mg alkohol (etanol) i hver tablett. Denne lave mengden alkohol vil ikke gi merkbare effekter.

Dette legemiddel inneholder maltodekstrin, som inneholder glukose. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Prekliniske data har vist at loperamid er substrat for P-glykoprotein.

Samtidig administrasjon av loperamid (16 mg som enkeltdose) med P-glykoprotein hemmere som kinidin eller ritonavir, har vist en 2-3 ganger økning i plasmanivået av loperamidhydroklorid. Klinisk relevans av denne farmakokinetiske interaksjonen med P-glykoprotein når loperamid gis ved anbefalt dose er ukjent.

Samtidig administrasjon av loperamid (4 mg, enkeltdose) og itraconazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i 3 til 4-ganger økning i plasmakonsentrasjoner av loperamid. Gemfibrozil, en CYP2C8 hemmer, ga ca 2-ganger økning av loperamid i den samme studien. Kombinasjonen av itraconazol og gemfibrozil ga en 4-ganger økning i høyeste plasmanivå for loperamid og en 13-ganger økning i total plasmaeksponering. Disse økningene ikke ble assosiert med målbare CNS-effekter målt ved psykomotoriske tester (dvs. 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 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.

Det forventes at legemidler med samme farmakologiske egenskaper kan potencere effekten av loperamid, og at legemidler som akselererer gastrointestinal transitt kan redusere effekten.

Simetikon absorberes ikke fra gastrointestinaltraktus og det forventes derfor ikke interaksjon mellom simetikon og andre substanser.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhetsdata for humane graviditeter mangler, men dyrestudier har ikke vist at loperamid eller simetikon har teratogene eller embryotoksiske egenskaper. Ved graviditet, og spesielt i første trimester, bør Imodium Comp kun brukes hvis klinisk relevant.

Amming

Små mengder loperamid går over i brystmelk. Imodium Comp anbefales derfor ikke under amming.

Fertilitet

Effekten på fertilitet hos mennesker er ikke evaluert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Imodium Comp har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Tretthet, svimmelhet og søvnighet kan imidlertid oppstå når symptomer på diare behandles med loperamid (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales derfor når man skal kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten for loperamid-simetikon ble vurdert hos 2040 pasienter som deltok i fem kliniske studier. Alle studiene var av pasienter med akutt diaré med luftrelatert ubehag og med en tyggetablett-formulering av loperamid-simetikon. Fire studier sammenliknet loperamid-simetikon med loperamid, simetikon og placebo, og en studie sammenliknet to formuleringer av loperamid-simetikon med placebo.

De vanligst rapporterte bivirkningene (dvs. insidens $\geq 1\%$) i kliniske studier var (med insidens i %) smaksforstyrrelse (2,6 %) og kvalme (1,6 %).

Sikkerheten for loperamidhydroklorid ble vurdert hos 2755 pasienter, alder ≥ 12 år, som deltok i 26 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier av loperamidhydroklorid for behandling av akutt diaré. De vanligste bivirkningene ($> 1\%$) rapportert i disse kliniske studiene var forstoppelse (2,7 %), flatulens (1,7 %), hodepine (1,2 %), og kvalme (1,1 %).

Sikkerheten for loperamidhydroklorid ble også vurdert hos 321 pasienter som deltok i 5 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier av loperamidhydroklorid for behandling av akutt diaré. De vanligst rapporterte bivirkningene ($> 1\%$) fra disse studiene var flatulens (2,8 %), forstoppelse (2,2 %), svimmelhet (1,2 %) og kvalme (1,2 %).

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 for behandling av akutt diaré. Den eneste bivirkningen rapportert for $\geq 1\%$ av pasienter behandlet med loperamidhydroklorid var oppkast.

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert ved bruk av loperamid-simetikon i enten kliniske studier eller fra erfaring etter markedsføring. Ytterligere bivirkninger rapportert ved bruk av loperamidhydroklorid (en av komponentene i loperamid-simetikon) er også angitt.

Frekvenskategorier er basert på data fra kliniske studier av loperamid-simetikon og loperamidhydroklorid med følgende frekvensangivelse: 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 ut fra tilgjengelige data).

Tabell 1; Bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkninger			
	Frekvens			
	Vanlig	Mindre vanlig	Sjelden	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjon ^a , anafylaktisk reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk) ^a , anafylaktoid reaksjon ^a	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^b , dysgeusi	Søvnighet ^a , svimmelhet ^c	Tap av bevissthet ^a , redusert bevissthetsnivå ^a , stupor ^a , hypertoni ^a , unormal koordinasjon ^a	
Øyesykdommer			Miose ^a	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Abdominalsmerte, abdominalt ubehag ^b , smerte øvre abdomen ^b , oppkast, forstoppelse, utspilt abdomen ^c , dyspepsi ^c , flatulens, munntørighet	Ileus ^a (inkludert paralytisk ileus, megakolon ^a (inkludert toksisk megakolon ^d))	Akutt pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Bulløst utslett (inkl. Stevens-Johnson syndrom ^a , toksisk epidermal nekrolyse ^a og Erythema Multiforme ^a), angioødem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon ^a	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni	Fatigue ^a	

^a Inkludering av denne betegnelsen er basert på rapporter for loperamidhydroklorid. Fordi prosessen for bestemmelse av bivirkninger etter markedsføring ikke skiller mellom kronisk og akutt indikasjon, eller mellom voksne og barn, er frekvens estimert fra alle kliniske studier med loperamidhydroklorid, inkludert studier av barn ≤ 12 år med akutt diaré (N=3683).

^b Inkludering av denne betegnelsen er basert på bivirkninger rapportert i kliniske studier med loperamidhydroklorid. Angitt frekvenskategori er basert på kliniske studier av loperamidhydroklorid ved akutt diaré (N=2755)

^c Inkludering av denne betegnelsen er basert på erfaring med loperamid-simetikon etter markedsføring. Frekvenskategori er basert på kliniske studier med loperamid-simetikon ved akutt diaré (N=618). Svimmelhet og utspilt abdomen ble også identifisert som bivirkninger i kliniske studier av loperamidhydroklorid.

^d Se pkt. 4.4.

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

Ved overdosering (inkludert relativ overdose som følge av nedsatt leverfunksjon) kan hemming av sentralnervesystemet (stupor, koordinasjonsvansker, somnolens, miose, økt muskeltonus, respirasjonsdepresjon), munntørrehet, abdominalt ubehag, kvalme og oppkast, obstipasjon, urinretensjon og paralytisk ileus forekomme.

Hos personer som har svelget overdoser av loperamid, har man observert hjertehendelser som QT-intervall og QRS kompleks prolongasjon, torsade de pointes, andre alvorlige ventrikulære arytmier, hjertestans og synkope (se pkt. 4.4). Fatale tilfeller har også blitt rapportert. Overdose kan avdekke eksisterende Brugada syndrom.

Ved seponering har tilfeller av legemiddelabstinenssyndrom blitt observert hos personer som har misbrukt, feilbrukt eller med vilje overdosert med store doser loperamid.

Behandling

Ved symptomer på overdose kan nalokson gis som antidot. Gjentakende behandling med nalokson kan bli nødvendig fordi effekten av loperamid varer lenger enn effekten av nalokson (1- 3 timer). For å avdekke mulig CNS-depresjon bør pasienten derfor overvåkes i minst 48 timer.

Pediatrisk populasjon

Barn kan være mer sensitive for CNS påvirkning enn voksne.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarroeikum, ATC-kode: A07D A53

Virkningsmekanisme

Loperamid

Loperamid bindes til opiatreseptorer i tarmveggen, reduserer propulsiv peristaltikk, forlenger den intestinale transittiden og øker absorpsjon av vann og elektrolytter. Loperamid endrer ikke den fysiologiske flora. Loperamid øker tonus i analsfinkteren.

Imodium Comp påvirker ikke det sentrale nervesystemet.

Simetikon

Simetikon er en inert substans med overflateaktive egenskaper som kan lette tarmgassrelaterte symptomer assosiert med diaré.

Simetikon er flytende dimetikon som er aktivert med silikondioksid med liten partikkelstørrelse, for å forbedre silikon sine egenskaper til å redusere overflatespenning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mesteparten av inntatt loperamid absorberes fra tarmen, men grunnet signifikant førstepassasjemetabolisme er systemisk biotilgjengelighet kun ca 0,3 %. Simetikon-komponenten av loperamid-simetikon absorberes ikke.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Loperamid ekstraheres nesten fullstendig av leveren, der det hovedsakelig metaboliseres, konjugeres og utskilles via gallen. Loperamid metaboliseres hovedsakelig ved oksidativ N-demetylering via CYP3A4 og CYP2C8. Grunnet høy førstepassasjeeffekt forblir plasmakonsentrasjoner av uendret legemiddel ekstremt lav.

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.

Eliminasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med loperamid ved både akutt og kronisk diaré viser ingen spesifikk toksisitet. Resultater fra utførte in vivo og in vitro studier indikerer at loperamid ikke er genotoksisk. I reproduksjonsstudier hos rotter har svært høye doser loperamid (40 mg/kg/dag – 20 ganger nivå for maksimal human bruk, basert på kroppsoverflate) hemmet fertilitet og føtal overlevelse assosiert med maternell toksisitet. Lavere doser hadde ingen effekt på maternell eller føtal helse, og påvirket ikke peri- og postnatal utvikling.

Simetikon tilhører klassen av lineære polydimethylsilikoner som har vært i utstrakt bruk generelt og medisinsk i mange år. Substansen betraktes som biologisk inert og innehar ikke toksiske egenskaper og har derfor ikke vært benyttet i spesifikke toksikologistudier hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kalsiumhydrogenfosfat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Acesulfamkalium

Kunstig vaniljesmak (inkludert propylenglykol, maltodekstrin, etanol og benzylalkohol)

Natriumstivelseglykolerat (Type A)

Stearinsyre

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)

Gjennomtrykksblister av polyklortrifluoroetylen/PVC-film, varmeforseglet lag og aluminiumsfolie.

eller

Blister bestående av polyklortrifluoroetylen/PVC-film, varmeforseglet lag og aluminiumsfolie/PET/papir som kan bøyes og trekkes av.

Blisterbrett med 2, 4, 5 eller 6 tabletter i pakninger på 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 eller 20 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

McNeil Sweden AB, Solna, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4059

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. november 2006

Dato for siste fornyelse: 01. september 2007

10. OPPDATERINGSDATO

24.01.2023