

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imodium 2 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett inneholder 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Aspartam (E 951) 0,75 mg, maltodekstrin (inneholder glukose) 0,24 mg, benzylalkohol 0,66 mikrogram, spor av sulfitter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

Hvit til off-white rund smeltetablett. Diameter 8,5 til 10,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Symptomatisk behandling av akutte og kroniske diarétilstander av forskjellig etiologi. Hurtig tarmpassasje etter tarm- eller ventrikkelseksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Oppløses i munnen. Smeltetabletten plasseres på tungen hvor den raskt oppløses, og svelges. Væskeinntak er ikke nødvendig.

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

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

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

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Barn under 12 år: Det foreligger begrenset informasjon om bruk av loperamid til barn i alderen under 12 år (se pkt. 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Loperamidhydroklorid er kontraindisert hos barn < 2 år
- Akutt dysenteri karakterisert ved blod i avføringen og høy feber
- Akutte anfall av ulcerøs kolitt eller pseudomembranøs kolitt i forbindelse med behandling med bredspektrede antibiotika
- Bakteriell enterokolitt forårsaket av invasive organismer inkludert Shigella, Salmonella eller Campylobakter
- 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 langtidsbehandling 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 legemidlet 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 loperamid.

Ved akutt forverring av kroniske inflammatoriske tarmsykdommer kan det forventes at legemidlet til en viss grad vil kunne maskere symptomene.

Selv om det ikke foreligger farmakokinetiske data fra pasienter med redusert leverfunksjon skal det utvises forsiktighet på grunn av redusert første passasje metabolisme. Pasienter med hepatisk dysfunksjon skal overvåkes nøye for tegn til CNS-toksisitet. Ved egenbehandling og redusert leverfunksjon skal legemidlet brukes med forsiktighet, da redusert leverfunksjon kan gi relativ overdose med påfølgende CNS-toksisitet.

Hjerterelaterte hendelser, inkludert forlengelse av QT og QRS-kompleks samt torsades de pointes, har blitt rapportert i forbindelse med overdose. Noen tilfeller hadde fatalt utfall (se pkt. 4.9). Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom. Pasienter bør ikke overskride den anbefalte dosen og/eller den anbefalte behandlingsvarigheten.

Pediatrisk populasjon

Bør ikke foreskrives til barn i alderen under 12 år. Det foreligger begrenset informasjon om bruk av loperamid hos barn under 12 år (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,75 mg aspartam pr. smeltetablett. Aspartam er en kilde til fenylalanin, som kan være skadelig for personer med PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom).

Dette legemidlet inneholder 0,66 mikrogram benzylalkohol pr. smeltetablett. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, eller pasienter som er gravide eller ammer, pga. risikoen for akkumulering og toksisitet (metabolsk acidose).

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

Dette legemidlet inneholder spor av sulfitter. Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

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

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 reduserer gastrointestinal transittid kan redusere effekten. Kolestyramin kan redusere absorpsjonen av loperamid.

Ikke-kliniske data viser at loperamid er substrat for P-glykoprotein. Samtidig administrering av loperamid (16 mg som enkeltdose) med hemmere av P-glykoprotein som kinidin eller ritonavir, har resultert i en 2-3 ganger økning i plasmanivået av loperamid. Den kliniske relevansen av farmakokinetisk interaksjon med P-glykoprotein hemmere når loperamidklorid administreres i anbefalte doser er ikke kjent.

Samtidig administrering av loperamid (4 mg enkeltdose) og itraconazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i 3-4-dobling av plasmakonsentrasjoner av loperamid. I samme studie medførte CYP2C8-hemmeren gemfibrosil en dobling av plasmakonsentrasjon for loperamid. Kombinasjonen av itraconazol og gemfibrosil medførte en 4-dobling i maksimal plasma konsentrasjon for loperamid, og 13 ganger økning av eksponering i total plasmakonsentrasjon. Økningene ble ikke forbundet 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 plasmakonsentrasjon for loperamid. Denne økningen ble ikke forbundet med økte farmakokinetiske effekter målt ved pupillometri.

Samtidig bruk med peroral desmopressin resulterte i 3-dobling i plasmakonsentrasjonen av desmopressin. Årsaken til dette 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 loperamid er teratogent eller har embryotoksiske effekter, skal forventet terapeutisk nytte vurderes mot potensiell risiko før legemidlet brukes under graviditet, spesielt i første trimester.

Amming

Loperamid går over i morsmelk i små mengder. Loperamid bør derfor ikke brukes under amming.

Kvinner som er gravide eller ammer bør konsultere lege for egnet behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Tretthet, svimmelhet eller døsighet kan oppstå som følge av diaré som behandles med loperamid. 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 av loperamid ble vurdert hos 3076 voksne og barn i alderen ≥ 12 år som deltok i 31 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier av loperamid ved diaré. Av disse var 26 studier utført ved akutt diaré (n=2755) og 5 studier utført ved kronisk diare (n=321).

De vanligst rapporterte bivirkningene (forekomst ≥ 1 %) i kliniske studier av loperamid ved akutt diaré var: forstoppelse (2,7 %), flatulens (1,7 %), hodepine (1,2 %) og kvalme (1,1 %). De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 1 %) i kliniske studier av kronisk diaré var: flatulens (2,8 %), forstoppelse (2,2 %), kvalme (1,2 %) og svimmelhet (1,2 %).

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert ved bruk av loperamid i enten kliniske studier (akutt eller kronisk diaré, eller begge) eller som er rapportert etter markedsføring.

Frekvenskategoriene er basert på følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

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	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Svimmelhet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Somnolens ^a			Mindre vanlige
Bevissthetstap ^a , stupor ^a , redusert bevissthet ^a , hypertoni ^a , unormal koordinasjon ^a			Sjeldne
Øyesykdommer			

Organklassesystem	Indikasjon		
	Akutt diaré (n=2755)	Kronisk diaré (n=321)	Akutt + kronisk diaré, og rapporterte etter markedsføring
Miose ^a			Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer			
Forstoppelse, kvalme, flatulens	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Abdominalsmarter, abdominalt ubehag, munntørrehet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Øvre abdominalsmarter, oppkast	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Dyspepsi		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ileus ^a (inkludert paralytisk ileus), megakolon ^a (inkludert toksisk megakolon ^b), glossodyn ^{a,c}			Sjeldne
Abdominal distensjon	Sjeldne		Sjeldne
Akutt pankreatitt			Ikke kjent
Hud og underhudssykdommer			
Utslett	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Bulløst utslett ^a (inkl. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og Erythema multiforme), angioødem ^a , urticaria ^a , kløe ^a			Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier			
Urinretensjon ^a			Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ^a			Sjeldne

a: Rapportert etter markedsføring. Ved håndtering av bivirkninger etter markedsføring er det ikke tatt hensyn til om legemidlet er brukt til kronisk eller akutt diaré, eller om legemidlet er brukt hos barn eller voksne. Frekvensen av denne bivirkningen er derfor estimert ut ifra alle kliniske studier utført med loperamid, dvs. også fra kliniske studier hos barn yngre enn 12 år (n=3683).

b: Se pkt. 4.4.

c: Rapportert kun for smeltetabletter.

Bivirkninger i kliniske studier angitt uten frekvens ble ikke observert eller vurdert som bivirkning for denne indikasjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av loperamid ble vurdert hos 607 pasienter i alderen 10 dager til 13 år som deltok i 13 kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier av loperamid mot akutt diaré. Ivirkningsprofilen for denne pasientpopulasjonen samsvarte generelt med profilen sett i kliniske studier av loperamid hos 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering (inkludert relativ overdose grunnet redusert leverfunksjon) kan medføre CNS depresjon (letargi, koordinasjonsforstyrrelse, somnolens, miose, muskulær hypertoni, respirasjonsdepresjon,

redusert bevissthet, koma) samt urinretensjon, kvalme, forstoppelse 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 hjerterelaterte hendelser som forlenget QT-intervall og QRS-kompleks, torsades de pointes, andre alvorlige ventrikulære arytmier, hjertestans og synkope (se pkt. 4.4). Fatale tilfeller har også blitt rapportert. Overdose kan avsløre eksisterende Brugadas 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 tilfeller av overdose skal det startes EKG-monitorering av QT-intervallet.

Ved CNS-symptomer, inkludert respirasjonsdepresjon, kan nalokson gis som motgift. Gjentatt behandling med nalokson kan være nødvendig fordi effekten av loperamid varer 1-3 timer lenger enn effekten av nalokson. Pasienten skal derfor overvåkes nøye i minst 48 timer for å avdekke mulig CNS-depresjon.

Strategier for behandling av overdose utvikles kontinuerlig. Det anbefales derfor å kontakte Giftinformasjonen for de siste anbefalingene for behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarriikum, ATC-kode A07D A03.

Virkningsmekanisme

Loperamid er et syntetisk opiat som utøver sin effekt i tarmveggen uten påvirkning på sentralnervesystemet. 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 absorberes fra tarmen, men grunnet signifikant førstepassasjemetabolisme er systemisk biotilgjengelighet kun ca. 0,3 %. Ulike formuleringer av loperamidhydroklorid (tabletter, mikstur, smeltetabletter) er bioekvivalente med hensyn til absorpsjonshastighet og mengde loperamid.

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 tas opp nesten fullstendig av leveren, der det hovedsakelig metaboliseres, konjugeres og utskilles via gallen. Loperamid metaboliseres hovedsakelig ved oksidativ N-demetylering via CYP3A4 og CYP3C2. Grunnet høy førstepassasjemetabolisme forblir plasmakonsentrasjoner av uendret legemiddel ekstremt lav.

Eliminasjon

Halveringstid for loperamid er ca. 11 timer (variasjon 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 vil være som hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I kroniske toksisitetsstudier med loperamid gitt til hund og rotte ble det sett redusert kroppsvekt eller kroppsvektøkning og redusert fôrintak ved doser som var 8-20-ganger høyere enn det som er klinisk relevant, basert på sammenlikning av kroppsflateareal (mg/m²).

Resultater fra studier utført *in vivo* og *in vitro* har ikke vist gentoksisk potensiale.

I reproduksjonsstudier hvor drektige rotter ble gitt loperamid, ble det sett redusert fertilitet og føtal overlevelse sammen med maternell toksisitet ved doser som var 20 ganger høyere enn klinisk relevant eksponering.

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 Hjelpetoffer

Gelatin

Mannitol (E 421)

Aspartam (E 951)

Natriumhydrogenkarbonat

Mintaroma (inneholder maltodekstrin (som inneholder glukose), benzylalkohol og spor av sulfitter).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i blisterbrett (papir/polyamid/PET/PVC/aluminiumblistre) i eske.
Pakningsstørrelser: 6 stk., 8 stk., 10 stk., 12 stk., 16 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for åpning av blisterfolien

1. Brett opp foliekanten.
2. Dra folien helt av.
3. Trykk tablett oppover.
4. Løft tablett opp.



1.

2.

3.

4.

Ikke trykk tablett gjennom folien. Det kan ødelegge tablett, fordi den knuses lett.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

McNeil Sweden AB, Solna, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER

22-14584

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.03.2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.05.2024