

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imolope 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Laktose 101 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, rund tablett, den ene siden er merket med en C, og den andre siden er merket med tallet 11.

Diameter: 6,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Symptomatisk behandling av akutt, ikke-spesifikk diaré og kroniske diarétilstander, inkludert overdreven tarmpassasje, med eller uten avføringsinkontinens og i forbindelse med ileostomi, kolostomi og dumping.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Akutt diaré: Behandlingen innledes med 4 mg (2 tabletter), etterfulgt av 2 mg (1 tablett) etter hver avføring med diaré. Etter innledet behandling bør det gå 2–3 timer før neste dose inntas. Totaldosen bør ikke overstige 16 mg (8 tabletter) per døgn.

Kroniske diarétilstander: Behandlingen innledes med 4 mg (2 tabletter). Doseringen tilpasses individuelt innenfor området 2–16 mg (1–8 tabletter) daglig. Det bør etterstrebes lavest mulig vedlikeholdsdose. Det vil ofte være tilstrekkelig med 1–2 doser per døgn. Totaldosen bør ikke overstige 16 mg (8 tabletter) per døgn.

Barn under 12 år

Det foreligger begrensede data for behandling av barn under 12 år. Se pkt. 4.8.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Selv om det ikke er tilgjengelig farmakokinetiske data hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, skal Imolope brukes med forsiktighet hos disse pasientene på grunn av redusert førstepassasjemetabolisme (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.
Tablettene bør tas med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

- Imolope er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Imolope skal ikke gis til barn under 12 år.
- Imolope må ikke brukes som førstelinjehandling hos pasienter med:
 - akutt dysenteri karakterisert ved blod i avføringen og høy feber.
 - akutte anfall av ulcerøs kolitt eller pseudomembranøs kolitt i forbindelse med behandling med antibiotika.
 - bakteriell enterokolitt forårsaket av invasive organismer inkludert Shigella, Salmonella eller Campylobacter.

Imolope skal ikke brukes når 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 abdominal distensjon eller ileus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved akutt forverring av kroniske inflammatoriske tarmsykdommer kan det forventes at legemidlet til en viss grad vil kunne maskere symptomene.
Behandling med Imolope er kun symptomatisk, og derfor skal kausal terapi gis først.

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. Behandling med Imolope skal seponeres hvis det er tegn på forstoppelse eller andre tegn på utilstrekkelig peristaltikk. Dersom det ikke er observert klinisk effekt etter 2 døgns behandling ved akutt diaré, skal Imolope seponeres og pasienten må oppsøke lege.

Behandling med Imolope 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 infeksøs kolitt (viral eller bakteriell), behandlet med loperamidhydroklorid.

Selv om det ikke foreligger farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør det utvises forsiktighet på grunn av redusert førstepassasjemetabolisme. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør monitoreres nøye for tegn til CNS-toksisitet.

Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom.

Hos personer som hadde fått i seg overdoser av loperamid, ble det observert hjerterelaterte hendelser som forlengelse av QT-intervall. Fatale tilfeller har også blitt rapportert. (se pkt. 4.9). Pasienter bør ikke overskride den anbefalte dosen og/eller den anbefalte behandlingsvarigheten.

Samtidig administrering av høydose loperamidhydroklorid med hemmere av P-glykoprotein (kinidin, ritonavir, verapamil og visse typer makrolidantibiotika, f.eks. erytromycin og klaritromycin, skal brukes med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Det foreligger begrensede data for behandling av barn under 12 år. Se pkt. 4.8.

Imolope-tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kolestyramin kan muligens nedsette absorpsjonen av loperamid. Legemidlene skal ikke tas samtidig, men med intervaller på et par timer.

Loperamid er substrat for transportproteinet P-glykoprotein, som bl.a. finnes i blod-hjerne-barrieren. Samtidig administrering av loperamidhydroklorid (16 mg som enkeltdose) med hemmere av P-glykoprotein som kinidin eller ritonavir, har resultert i en 2–3 ganger økning i plasmanivået av loperamidhydroklorid. Teoretisk sett kan økt distribusjon til sentralnervesystemet (CNS) også forekomme. Den kliniske relevansen av denne farmakokinetiske interaksjonen når loperamid gis i anbefalte doser, er ikke kjent, men risikoen for sentral redusert følsomhet for karbondioksid og dermed en effekt på respirasjonen kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av høydose loperamidhydroklorid og legemidler med hemmere av P-glykoprotein, f.eks. kinidin, ritonavir, cyklosporin, verapamil og visse typer makrolidantibiotika, f.eks. erytromycin og klaritromycin, må brukes med forsiktighet. Dosejustering bør vurderes (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av loperamid (4 mg enkeltdose) og itraconazol, en hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein, resulterte i 3–4 ganger økning av plasmakonsentrasjoner av loperamid. I samme studie medførte CYP2C8-hemmeren gemfibrozil en 2 ganger økning av loperamid i plasma. Kombinasjonen av itraconazol og gemfibrozil medførte en 4 ganger økning i maksimale plasmanivåer for loperamid, og 13 ganger økning av eksponering i total plasma. Økninger ble ikke assosiert med effekter på CNS 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 en 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 lignende farmakologiske egenskaper kan potensere effekten av loperamid, og at legemidler som akselererer gastrointestinal transitt, kan redusere effekten av loperamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Klinisk erfaring hos gravide kvinner er begrenset. Studier på rotter har vist økt fosterdødelighet ved høye doser. Selv om det ikke foreligger indikasjoner på at loperamidhydroklorid er teratogent eller har embryotoksiske effekter bør forventet terapeutisk nytte vurderes mot potensiell risiko før Imolope brukes under graviditet, og spesielt i løpet av første trimester.

Amming

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

Kvinner som er gravide eller ammer, bør rådes til å konsultere lege for egnet behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fatigue, svimmelhet og døsighet kan oppstå ved behandling med Imolope. Forsiktighet bør derfor utvises hvis pasienten skal kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne og barn ≥ 12 år

Sikkerheten av loperamidhydroklorid ble vurdert hos 3076 voksne og barn ≥ 12 år som deltok i 31 kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier av loperamidhydroklorid 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 $\geq 1\%$) i kliniske studier av loperamidhydroklorid ved akutt diaré var: forstoppelse (2,7 %), flatulens (1,7 %), hodepine (1,2 %) og kvalme (1,1 %). De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 1\%$) i kliniske studier av kronisk diaré var: flatulens (2,8 %), forstoppelse (2,2 %), kvalme (1,2 %) og svimmelhet (1,2 %).

Tabellen viser bivirkninger rapportert ved bruk av loperamidhydroklorid 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Indikasjon		
	Akutt diaré (N=2755)	Kronisk diaré (N=321)	Akutt + kronisk diaré, og rapportert etter markedsføring
Forstyrrelser i immunsystemet Overfølsomhetsreaksjoner ^a , anafylaktisk reaksjon (inkludert anafylaktisk sjokk ^a), anafylaktoid reaksjon ^a			Sjeldne
Nevrologiske sykdommer Hodepine Svimmelhet Søvnighet ^a Tap av bevissthet ^a , stupor ^a , redusert bevissthetsnivå ^a , hypertoni ^a , unormal koordinasjon ^a	Vanlige Mindre vanlige	Mindre vanlige Vanlige	Vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne
Øyesykdommer Miose ^a			Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer Forstoppelse, kvalme, flatulens Abdominal smerter, abdominalt ubehag, munntørrehet Smerter i øvre abdomen, oppkast Dyspepsi Ileus ^a (inkludert paralytisk ileus), megakolon ^a (inkludert toksisk megakolon ^b), glossodyn ^{a,c} Utspilt abdomen Akutt pankreatitt	Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer Utslett Bulløst utslett ^a (inkludert Stevens- Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme), angioødem ^a , urticaria ^a , pruritus ^a	Mindre vanlige		Mindre vanlige Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier Urinretensjon ^a			Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Fatigue ^a			Sjeldne

a: Inkludering av denne betegnelse er basert på rapporter for loperamidhydroklorid mottatt etter markedsføring. Da prosessen for fastsettelse av bivirkninger etter markedsføring ikke skiller mellom kroniske og akutte

indikasjoner, eller barn eller voksne, er frekvens basert på estimat fra alle kliniske studier av loperamidhydroklorid, inkludert studier hos barn ≤ 12 år (n=3683).

b: Se pkt. 4.4. Advarsler og forsiktighetsregler.

c: Rapportert kun for smeltetabletter.

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av loperamidhydroklorid ble vurdert hos 607 pasienter i alderen 10 dager til 13 år som deltok i 13 kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier av loperamidhydroklorid mot akutt diaré.

Bivirkningsprofilen for denne pasientpopulasjonen samsvarer generelt med profilen sett i kliniske studier av loperamidhydroklorid 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 Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

1–2 mg daglig gitt til spedbarn i alderen 1–6 måneder forårsaket alvorlig – svært alvorlig forgiftning.

10 mg gitt til spedbarn på 4 måneder forårsaket svært alvorlig forgiftning. 3 mg fordelt over 16 timer til et barn på 4 år forårsaket moderat forgiftning. 1 mg til et barn på 1½ år og maksimalt 12 mg til et barn på 2 år (med tom mage) ga mild forgiftning. 26 mg til en voksen ga ingen symptomer etter tømming av magen.

Symptomer

Symptomene er ofte forsinket, og hos barn kan de oppstå etter gjentatt terapeutisk dosering. Overdosering, inkludert relativ overdose grunnet nedsatt leverfunksjon, kan medføre CNS-depresjon (sløvhhet, koordinasjonsforstyrrelser, søvnighet, miose, muskulær hypertoni, respirasjonsdepresjon), apati, svimmelhet, forvirring, hallusinasjoner, nedsatt bevissthet, koma, apné, økt eller redusert muskeltonus, opisthotonus, bradykardi, VES, hyperglykemi, kvalme, oppkast, forstoppelse, urinretensjon 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 forlengelse av QT-intervall og QRS-kompleks, torsades de pointes, andre alvorlige ventrikulære hjerterytmier, hjerrestans og synkope (se pkt. 4.4). Fatale tilfeller har også blitt rapportert.

Overdose kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom.

Behandling

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

Hvis berettiget, kull. Ved CNS-symptomer, inkludert respirasjonsdepresjon, kan nalokson gis som motgift. Da effekten av loperamid varer lenger enn effekten av nalokson, kan gjentagende behandling med nalokson være nødvendig. Pasienten bør derfor overvåkes nøye i minst 48 timer for å avdekke mulig CNS-depresjon. Symptomatisk behandling anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiarroika, peristaltikkhemmende midler, ATC-kode: A07DA03

Loperamid bindes til opiatreseptorer i tarmveggen med påfølgende hemming av acetylkolin- og prostaglandinfrigjøring i tarmmuskulaturen. Propulsiv aktivitet reduseres dermed, og transittiden økes, samtidig som absorpsjonen i tarmen økes og væske- og elektrolyttap reduseres. Loperamid øker også tonus i analsfinkteren og reduserer dermed forstoppelse og fekal inkontinens. Loperamid påvirker ikke tarmens normale flora.

I en dobbeltblindet, randomisert klinisk studie med 56 pasienter med akutt diaré som fikk loperamid, ble det observert effekt som motvirket diaré innen én time etter behandling med 4 mg som en enkeltdose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Studier av distribusjon hos rotter viser høy affinitet til tarmveggen med preferanse til binding til reseptorer i longitudinalt muskellag. Proteinbinding av loperamid i plasma, hovedsakelig til albumin, er 95 %.

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

Metabolisme

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

Eliminasjon

Halveringstiden hos mennesker er rundt 11 timer (intervall 9–14 timer). Metabolitter og uendret loperamid utskilles hovedsakelig via avføring.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av loperamid brukt ved akutt og kronisk diaré viste ingen spesifikk toksisitet. Resultater fra studier utført *in vivo* og *in vitro* indikerer at loperamid ikke er gentoksisk. Høye doser (40 mg/kg/dag – 20 ganger høyere enn human dose basert på sammenligning av kroppsoverflateareal) av loperamid gitt i reproduksjonsstudier viste redusert fertilitet og føtal overlevelse hos rotter sammen med maternell toksisitet. Lavere doser (≤ 10 mg/kg – 5 ganger høyere enn human dose basert på sammenligning av kroppsoverflateareal) hadde ingen effekt på maternell eller føtal helse og påvirket ikke peri- og postnatal utvikling.

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

Laktose, vannfri
Maisstivelse
Polysorbat 80
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

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)

Blisterpakning (PVDC/PVC/aluminium).

Blisterpakninger: 16, 20, 40, 100 og 104 tabletter

Plastboks (HDPE): 250 tabletter (kun til dosedispensering)

Plastboks (HDPE): 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

e-post: info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15278

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

29.04.2023