

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Imodium Plus 2 mg/125 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller loperamidhydroklorid 2 mg och simetikon motsvarande 125 mg dimetikon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller mindre än 0,026 mg bensylalkohol och mindre än 4,4 mg maltodextrin (som innehåller glukos)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett, odragerad.

Vita, kapselformade tabletter märkta med "IMO" på ena sidan, den andra sidan är märkt med "2" och "125" med en linje emellan.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imodium Plus är indicerat för symtomatisk behandling av akut diarré hos vuxna och ungdom över 12 år när diarrén är förenad med obehagskänsla i buken till följd av gasbildning, inkluderande uppkördhet, kramper och väderspänning.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna över 18 år

2 tabletter initialt, därefter en tablett efter varje lös avföring. Maximal dos bör inte överstiga 4 tabletter per dag i högst 2 dagar.

Ungdom 12-18 år

En tablett initialt, därefter en tablett efter varje lös avföring. Maximal dos bör inte överstiga 4 tabletter per dag i högst 2 dagar.

Pediatrisk population

Imodium Plus är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med leverinsufficiens, skall Imodium Plus ges med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad första-passage-metabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Svälj rätt antal tabletter hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Barn under 12 år.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen och hög feber.
- Patienter med akut ulcerös kolit
- Patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.
- Till patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter.

Imodium Plus skall inte användas när hämmad peristaltik skall undvikas på grund av möjlig risk för betydande sequelae, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Vid förstoppning, ileus eller uppspänd buk skall behandling med Imodium Plus avbrytas omedelbart.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Imodium plus är endast symtomatisk, därför skall kausal terapi ges i första hand.

Dehydrering och elektrolytrubbningar kan uppträda hos patienter med (svår) diarré. Det är viktigt att vara uppmärksam på lämplig vätske- och elektrolytsubstitution.

Om ingen klinisk förbättring kan iakttas inom 48 timmar skall Imodium Plus sättas ut. Patienten skall rekommenderas att kontakta läkare.

Hos patienter med AIDS som behandlas med Imodium Plus vid diarré skall behandlingen avbrytas vid första tecken på uppspänd buk. Enstaka fall av förstoppning med en ökad risk för toxisk megakolon har rapporterats hos AIDS-patienter med infektiös kolit orsakad av både virus och bakterier som behandlats med loperamidhydroklorid.

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion, ska Imodium Plus ges med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad första-passage-metabolism. Detta läkemedel skall användas med försiktighet av patienter med nedsatt leverfunktion då det kan resultera i en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd. Imodium Plus skall ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion endast under medicinsk övervakning.

Hjärtbiverkningar, inklusive förlängning av QT-intervall och QRS-komplex samt torsades de pointes, har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft en dödlig utgång (se

avsnitt 4.9). Överdoserings kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingstiden.

Imodium Plus innehåller bensylalkohol som kan orsaka allergiska reaktioner. Imodium Plus ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, eller till patienter som är gravida eller ammar p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller mindre än 0,00044 mg alkohol (etanol) i varje tablett. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller maltodextrin som innehåller glukos. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-kliniska data har visat att loperamid är ett P-glykoproteinsubstrat. Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) med kinidin eller ritonavir, som båda är P-glykoproteinhämmare, resulterade i en 2 till 3-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion med P-glykoproteinhämmare, när loperamid ges i rekommenderade doser, är okänd.

Samtidig administrering av loperamid (4 mg som engångsdos) och itraconazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, resulterade i en 3- till 4-faldig ökning av loperamids plasmakoncentrationer. Gemfibrozil, en CYP2C8-hämmare, gav en 2-faldig ökning av loperamid i samma studie. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av exponeringen. Dessa ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsigthet och Digit Symbol Substitution test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4 och p-glykoprotein, resulterade i en 5-faldig ökning av loperamids plasmakoncentrationer. Denna ökning var inte associerad med ökade farmakodynamiska effekter mätta med pupillometri.

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, troligtvis p.g.a. långsammare gastrointestinal motilitet.

Det är förväntat att läkemedel med samma farmakologiska egenskaper kan potentiera effekten av loperamid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala-passagen kan minska effekten av loperamid.

Då simetikon inte absorberas i magtarmkanalen, förväntas inga interaktioner mellan andra läkemedel och simetikon.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Men erfarenhet från djurstudier tyder inte på att loperamid eller dimetikon skulle ha teratogena eller embryotoxiska egenskaper. Imodium Plus skall inte ges under graviditet, speciellt inte under första trimestern, såvida det inte är kliniskt motiverat.

Amning

Små mängder loperamid kan passera över i bröstmjölks hos människa. Imodium Plus rekommenderas därför inte under amning.

Fertilitet

Effekten på human fertilitet har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imodium Plus har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då trötthet, yrsel och dåsighet emellertid kan uppstå i samband med diarré som behandlas med loperamidhydroklorid (se avsnitt 4.8) är det rekommenderat att iaktta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten av loperamid-simetikon utvärderades hos 2040 patienter som deltog i 5 kliniska provningar. Alla provningar gjordes på patienter med akut diarrésjukdom och med obehagskänsla i buken till följd av gasbildning. Alla studier gjordes på en tuggtablett med loperamid-simetikon. Fyra kliniska provningar jämförde loperamid-simetikon med loperamid, simetikon och placebo och en klinisk provning jämförde två formuleringar med loperamid-simetikon med placebo.

De vanligaste rapporterade (d.v.s ≥ 1 % incidens) biverkningarna i kliniska provningar var smakstörning (2,6 %) och illamående (1,6 %).

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 2755 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 26 kontrollerade och okontrollerade kliniska provningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. De vanligaste rapporterade biverkningarna (>1 %) i dessa kliniska provningar var förstoppning (2,7 %), flatulens (1,7 %), huvudvärk (1,2 %) och illamående (1,1 %).

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades också hos 321 patienter som deltog i 5 kontrollerade och okontrollerade kliniska provningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av kronisk diarré. I dessa kliniska provningar var de vanligaste biverkningarna (>1 %) flatulens (2,8 %), förstoppning (2,2 %), yrsel (1,2 %) och illamående (1,2 %).

Pediatrik population

Säkerheten för loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldrarna 10 dagar till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska provningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. Den enda rapporterade biverkan för ≥ 1 % av de behandlade patienterna var kräkningar.

Tabell 1 anger biverkningar som har rapporterats vid användningen av loperamid-simetikon antingen i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktion. Ytterligare biverkningar rapporterade vid användningen av loperamidhydroklorid (en av komponenterna i Imodium Plus) anges också.

Frekvenskategorierna baseras på data från kliniska prövningar med loperamid-simetikon och loperamidhydroklorid och använder följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Biverkningar			
	Frekvens			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion ^a , anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) ^a , anafylaktoid reaktion ^a	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^b Smakstörning	Sömnighet ^a yrsel ^c	Medvetsslöshet ^a , sänkt medvetandegrad ^a , stupor ^a , hypertoni ^a , Koordinations-svårigheter ^a	
Ögon			Mios ^a	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärtor, obehag i buken ^b , smärtor i övre delen av buken ^b , kräkningar, förstoppning, uppspänd buk ^c , dyspepsi ^c , flatulens, muntorrhet.	Ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus), megakolon ^a (inkluderande toxisk megakolon ^d)	Akut pankreatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Bullösa hudutslag ^a (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom ^a , toxisk epidermal nekrolys ^a	

			och erythema multiforme ^{a)} Angioödem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a	
Njurar och urinvägar			Urinretention ^a	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Kraftlöshet	Trötthet ^a	

a: Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsföring för loperamidhydroklorid. Eftersom processen för att bestämma biverkningar efter marknadsföring inte skiljer mellan kroniska och akuta indikationer eller vuxna och barn så är frekvensen en uppskattning från alla kliniska prövningar med loperamidhydroklorid, inklusive prövningar på barn ≤ 12 år (N=3683).

b: Inkludering av denna term baseras på kliniska prövningar med loperamidhydroklorid. Frekvensen är baserad på kliniska prövningar med loperamidhydroklorid vid akut diarré (N=2755).

c. Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsföring för loperamid-simetikon. Frekvensen är baserad på kliniska prövningar med loperamid-simetikon vid akut diarré (N=618). Yrsel och obehag i buken var också identifierade som biverkningar i kliniska prövningar med loperamidhydroklorid.

d: Se avsnitt 4.4.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

I händelse av överdosering (inklusive relativ överdos till följd av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni, andningsdepression), muntorrhet, obehagskänsla i buken, illamående och kräkningar, förstoppning, urinretention och paralytisk ileus uppträda.

Hos enskilda personer som har överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsades de pointes, andra svåra ventrikulära arytmier, hjärtstillestånd och synkope observerats (se avsnitt 4.4). Fall med dödlig utgång har också rapporterats. Överdoser kan avslöja befintligt Brugadas syndrom.

Efter avslutad användning har fall av abstinenssyndrom observerats hos individer som missbrukar, felanvänder eller avsiktligt överdoserar med överdrivet stora doser loperamid.

Behandling

Om symtom på överdosering uppträder kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid har längre effektduration än naloxon (1 till 3 timmar) kan behandlingen med naloxon behöva

upprepas. Patienten skall därför övervakas noggrant under minst 48 timmar för att eventuell CNS-depression skall upptäckas.

Pediatrik population

Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande antidiarroika, ATC kod: A07DA 53

Verkningsmekanism

Loperamidhydroklorid

Loperamid binder till opiatreceptorn i tarmväggen. Därigenom minskas den propulsiva peristaltiken och passagetiden i tarmen förlängs, vilket ökar återupptaget av vatten och elektrolyter. Loperamid påverkar inte normalfloran i tarmen. Loperamid ökar tonus i analsfinktern. Imodium Plus har inga centrala effekter.

Simetikon

Simetikon är ett inert ytaktivt agens med antiskumbildande egenskaper vilket potentiellt lindrar gasrelaterade symptom vid diarré.

Simetikon är flytande dimetikon aktiverat med finfördelad kiseldioxid för att förbättra silikonets skumdämpande egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Merparten av intaget loperamid absorberas från tarmen, men som ett resultat av signifikant första passagemetabolism är den systemiska biotillgängligheten endast ca 0,3 %. Simetikon i Imodium plus absorberas inte.

Distribution

Studier av distribution i råttor visar hög affinitet till tarmväggen, med en preferens för bindning till receptorer i det longitudinella muskellagret. Proteinbindning av loperamid i plasma, huvudsakligen till albumin är 95 %. Prekliniska data har visat att loperamid är ett p-glykoproteinsubstrat.

Metabolism

Loperamid elimineras nästan fullständigt av levern, där det huvudsakligen metaboliseras, konjugeras och utsöndras via gallan. Loperamid metaboliseras huvudsakligen med oxidativ N-demetylering via CYP3A4 och CYP2C8. Baserat på denna väldigt höga första passageeffekt är plasmakoncentrationerna av oförändrat läkemedel extremt låg.

Eliminering

Halveringstiden för loperamid i människa är ca 11 timmar (intervall 9-14 timmar). Metaboliter och oförändrad loperamid utsöndras huvudsakligen via faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta och kroniska studier med loperamid visade ingen specifik toxicitet. Resultat från studier som utförts *in vivo* och *in vitro* tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. Mycket höga doser (40 mg/kg/dag – 20 gånger maximal nivå vid användning hos människa, baserat på kroppsytan) av loperamid som givits i reproduktionsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser hade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- och postnatal utveckling.

Toxikologisk utvärdering *in vitro* och *in vivo* av loperamid visar inte på några signifikanta elektrofysiologiska hjärteffekter inom det behandlingsrelevanta koncentrationsintervallet eller vid relevanta multipler av detta intervall (upp till 47 gånger). Vid extremt höga koncentrationer i samband med överdosering (se avsnitt 4.4) har emellertid loperamid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

Dimetikon ingår i gruppen linjära polydimetylsilikoner som har funnit stor allmän och medicinsk användning i många år. Substansen betraktas som biologiskt inert, uppvisar inga toxiska egenskaper och har inte varit föremål för specifika toxicitetsstudier på djur.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat

Mikrokristallin cellulosa

Acesulfamkalium

Syntetisk vaniljsmak (innehållande propylenglykol, maltodextrin, etanol och bensylalkohol)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bliester som tabletten kan tryckas igenom. Blistern består av polyklortrifluoroeten/PVC -film, ett värmeförseglande ytskikt och aluminiumfolie.

eller

Bliester som öppnas innan tabletten tas ut. Blistern består av polyklortrifluoroeten/PVC -film, ett värmeförseglande ytskikt och aluminiumfolie/PET/papper.

Blisterkartor om 2, 4, 5, 6 tabletter i förpackningsstorlekar om 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 och 20 tabletter förpackade i tryckta pappkartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

McNeil Sweden AB
Box 4007
169 04 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23601

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-01-12

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-09-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-28