

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Imolopera 2 mg tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: laktos (101 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett (vit, rund, ena sidan märkt C och den andra sidan märkt 11).  
Diameter: 6,5 mm.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akuta ospecifika diarréer och kroniska diarrétillstånd, inklusive alltför snabb tarmpassage, med eller utan faecesinkontinens och i samband med ileostomier, kolostomier och dumping.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

*Akuta diarréer:* Behandlingen inleds med 4 mg (2 tabletter). Därefter 2 mg (1 tablett) efter varje avföringstillfälle med diarré. Vänta dock 2-3 timmar mellan första och andra dosen. Dygnsdosen bör ej överskrida 16 mg (8 tabletter).

*Kroniska diarrétillstånd:* Behandlingen inleds med 4 mg (2 tabletter). Doseringen anpassas därefter individuellt inom intervallet 2-16 mg (1-8 tabletter)/dygn varvid lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas. Ofta är 1-2 dostillfällen dagligen tillräckligt. Dygnsdosen bör ej överskrida 16 mg (8 tabletter).

##### *Barn under 12 år*

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

##### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Trots att inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska Imolopera användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas med vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Imolopera är kontraindicerat till patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Imolopera skall inte ges till barn under 12 år.
- Imolopera skall inte användas som förstahandsterapi:
  - vid akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen och hög feber.
  - vid akut ulcerös kolit eller pseudomembranös kolit till följd av behandling med antibiotika.
  - vid bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer inkluderande Salmonella, Shigella och Campylobakter.

Imolopera ska inte användas när hämning av peristaltiken skall undvikas på grund av risk för betydande sequela, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Imolopera ska sättas ut direkt om förstoppning, uppspänd buk eller ileus utvecklas.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar, eftersom loperamid kan dölja symtomen vid akut försämring.

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

Dehydrering och elektrolytrubbningar kan uppträda hos patienter med diarré, särskilt hos barn. Det är viktigt att vara uppmärksam på lämplig vätske- och elektrolytsubstitution. Behandling med Imolopera skall avbrytas vid tecken på förstoppning eller andra tecken på otillräcklig peristaltik. Om klinisk effekt ej noteras inom två dygn vid akut diarré, skall Imolopera sättas ut och patienten ska rekommenderas att konsultera läkare.

Hos patienter med AIDS som behandlas med Imolopera för 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 inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska Imolopera användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism. Detta läkemedel måste användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom det kan resultera i en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd.

Överdoserings kan avslöja befintligt Brugadas syndrom.

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

avsnitt 4.9). Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingstiden.

Kombination med hög dos loperamid och läkemedel som hämmar P-glykoprotein (kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil samt vissa makrolidantibiotika t ex erytromycin och klaritromycin) bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

Imolopera tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Kolestyramin minskar möjligen absorptionen av loperamid. Medlen bör ej tillföras samtidigt utan med ett par timmars mellanrum.

Loperamid är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein som bl.a. finns i blod-hjärn barriären. 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. Teoretiskt kan också ökad distribution till CNS erhållas. Den kliniska relevansen av denna farmakokinetiska interaktion, när loperamid ges i rekommenderade doser är ofullständigt känd, men risk för centralt minskad känslighet för koldioxid och därmed påverkan på andningen kan inte uteslutas (Se avsnitt 4.4).

Kombination med hög dos loperamid och läkemedel som hämmar P-glykoprotein t.ex. kinidin, ritonavir, ciklosporin, verapamil samt vissa makrolidantibiotika t.ex. erytromycin och klaritromycin, bör ske med försiktighet. Dosjustering bör övervägas (se avsnitt 4.4).

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. I samma studie ökade en CYP2C8-hämmare, gemfibrozil, loperamids plasmakoncentration ungefär 2 gånger. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av den totala plasmaexponeringen. Dessa öknings var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsighet 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.

#### **4.6 Gravitet och amning**

##### Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Försök på råttor har visat ökad fosterdödlighet vid höga doser. Trots att det inte finns några indikationer att Imolopera innehåller teratogena eller embryotoxiska egenskaper ska de förväntade terapeutiska fördelarna vägas mot de potentiella riskerna innan Imolopera ges under graviditet, speciellt under första trimestern.

#### Amning

Små mängder loperamid kan uppträda i modersmjölk. Därför rekommenderas inte Imolopera under amning.

Kvinnor som är gravida eller ammar ska rekommenderas att konsultera läkare för lämplig behandling.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Trötthet, yrsel och dåsigheit kan förekomma vid behandling med Imolopera. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Vuxna och barn $\geq 12$ år

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 3076 vuxna och barn  $\geq 12$  år som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av diarré. Av dessa gällde 26 prövningar akut diarré (N=2755) och 5 prövningar kronisk diarré (N=321).

De vanligaste rapporterade (d.v.s  $\geq 1\%$  incidens) biverkningarna i kliniska prövningar med loperamidhydroklorid vid akut diarré var: förstoppning (2,7%), flatulens (1,7%), huvudvärk (1,2%) och illamående (1,1%). I kliniska prövningar vid kronisk diarré var de vanligaste rapporterade (d.v.s  $\geq 1\%$  incidens) biverkningarna: flatulens (2,8%), förstoppning (2,2%), illamående (1,2%) och yrsel (1,2%).

Tabellen visar biverkningar som har rapporterats vid användning av loperamidhydroklorid antingen från kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré eller båda) eller från erfarenhet efter marknadsföring.

Frekvenskategorierna baseras på följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Indikation                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Akut diarré<br>(N=2755)                                                                                                                                | Kronisk diarré<br>(N=321)                                                                                                                 | Akut + kronisk<br>diarré och<br>erfarenhet efter<br>marknadsföring                                                                                                                 |
| <b>Immunsystemet</b><br>Överkänslighetsreaktioner <sup>a</sup> ,<br>anafylaktisk reaktion<br>(inkluderande anafylaktisk<br>chock) <sup>a</sup> , anafylaktoid reaktion <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                           | Sällsynta                                                                                                                                                                          |
| <b>Centrala och perifera<br/>nervsystemet</b><br>Huvudvärk<br>Yrsel<br>Sömnighet <sup>a</sup><br>Förlust av medvetandet <sup>a</sup> ,<br>stupor <sup>a</sup> , medvetandesänkning <sup>a</sup> ,<br>hypertoni <sup>a</sup> ,<br>koordinationssvårigheter <sup>a</sup>                                                                                              | Vanliga<br>Mindre vanliga                                                                                                                              | Mindre vanliga<br>Vanliga                                                                                                                 | Vanliga<br>Vanliga<br>Mindre vanliga<br>Sällsynta                                                                                                                                  |
| <b>Ögon</b><br>Mios <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                           | Sällsynta                                                                                                                                                                          |
| <b>Magtarmkanalen</b><br>Förstoppning, illamående,<br>flatulens<br>Buksmärtor, obehag i buken,<br>muntorrhet<br>Buksmärtor i övre del,<br>kräkningar<br>Dyspepsi<br>Ileus <sup>a</sup> (inkluderande paralytisk<br>ileus), megakolon <sup>a</sup><br>(inkluderande toxisk<br>megakolon <sup>b</sup> ), glossodyn <sup>a, c</sup><br>Uppspänd buk<br>Akut pankreatit | Vanliga<br><br>Mindre vanliga<br><br>Mindre vanliga<br><br><br>Sällsynta<br>Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från tillgängliga<br>data) | Vanliga<br><br>Mindre vanliga<br><br>Mindre vanliga<br><br><br>Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från tillgängliga<br>data) | Vanliga<br><br>Mindre vanliga<br><br>Mindre vanliga<br><br>Mindre vanliga<br>Sällsynta<br><br>Sällsynta<br>Ingen känd<br>frekvens (kan inte<br>beräknas från<br>tillgängliga data) |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b><br>Utslag<br>Bullösa hudutslag <sup>a</sup><br>(inkluderande Stevens-<br>Johnsons syndrom, toxisk<br>epidermal nekrolys och<br>erythema multiforme)<br>angioödem <sup>a</sup> , urtikaria <sup>a</sup> , pruritus <sup>a</sup>                                                                                                       | Mindre vanliga                                                                                                                                         |                                                                                                                                           | Mindre vanliga<br>Sällsynta                                                                                                                                                        |
| <b>Njurar och urinvägar</b><br>Urinretention <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                           | Sällsynta                                                                                                                                                                          |

| Organsystem                                                                                | Indikation              |                           |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | Akut diarré<br>(N=2755) | Kronisk diarré<br>(N=321) | Akut + kronisk<br>diarré och<br>erfarenhet efter<br>marknadsföring |
| Allmänna symtom och/eller<br>symtom vid<br>administreringsstället<br>Trötthet <sup>a</sup> |                         |                           | Sällsynta                                                          |

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: se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

c: Rapporterat för munsönderfallande tablett enbart.

Biverkningar i kliniska prövningar angivna utan frekvens blev inte observerade eller värderade som biverkan för denna indikation.

#### Pediatrisk population

Säkerheten för loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldrarna 10 dagar till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. Generellt var biverkningsprofilen för denna patientpopulation liknande den som sågs i kliniska prövningar av loperamidhydroklorid hos vuxna och barn ≥ 12 år.

#### **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](http://www.lakemedelsverket.se)

#### **4.9 Överdoser**

**Toxicitet:** 1-2 mg/dygn till 1-6 månaders barn gav allvarlig - mycket allvarlig intoxication. 10 mg till 4 månaders barn gav mycket allvarlig intoxication. 3 mg fördelat på 16 tim till 4-åring gav måttlig, medan 1 mg till 1 1/2-åring samt max 12 mg till 2-åring (som ventrikeltömts) gav lindrig intoxication. 26 mg till vuxen gav efter ventrikeltömning ej några symtom.

**Symtom:** Symtomen är ofta fördröjda och kan hos barn uppträda efter upprepad terapeutisk dosering. Vid överdosering (inkluderande relativ överdosering orsakad av nedsatt leverfunktion) kan CNS depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), apati, yrsel, förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, koma, apné, ökad eller minskad muskeltonus, opistotonus, bradykardi, VES, hyperglykemi, illamående, kräkningar, obstipation, urinretention och ileus förekomma. Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

Hos enskilda personer som har överdoserat loperamidhydroklorid 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.

Överdoserings kan avslöja befintligt Brugada syndrom.

*Behandling:* Eftersom strategierna för hantering av överdos kontinuerligt utvecklas så är det lämpligt att kontakta Giftinformationscentralen för att ta del av de senaste rekommendationerna för att hantera en överdos.

Om befogat, kol. Vid CNS- och andningsdepression kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid verkar längre än naloxon så kan det vara nödvändigt med upprepad behandling med naloxon. Patienten bör därför övervakas noggrant i minst 48 timmar för att upptäcka möjlig CNS depression. Symtomatisk behandling rekommenderas.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel  
ATC-kod: A07DA03

Loperamid binder till opiatreceptorn i tarmväggen och hämmar därmed frisättningen av acetykolin och prostaglandiner. Därigenom minskar den propulsiva peristaltiken och passagetiden i tarmen förlängs, vilket ökar återupptaget av vatten och elektrolyter. Loperamid ökar analsfinktertonus och minskar därmed faeesträngningar och faecesinkontinens. Loperamid påverkar inte normalfloran i tarmen.

I en dubbelblind randomiserad klinisk studie utförd på 56 patienter med akut diarré som fick loperamid, observerades diarrémotverkande effekt inom en timme efter 4 mg som singeldos.

### **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 %.

#### 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 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. Höga doser (40 mg/kg/dag – 20 ggr högre än human dos baserat på kroppsytjämförelse) av loperamid som givits i reproduktionsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser ( $\leq 10$  mg/kg – 5 ggr högre än human dos baserat på kroppsytjämförelse) visade 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.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktos, vattenfri  
Majsstärkelse  
Polysorbat 80  
Talk  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar (PVDC/PVC/Aluminium).

Blisterförpackningar: 16, 20, 40, 100 och 104 tabletter.

Plastburk (HDPE): 250 tabletter (endast för dosdispensering).

Plastburk (HDPE): 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7        INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

**8        NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

55468

**9        DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2018-03-12/2023-03-12

**10       DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-08-25