

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imolopesim 2 mg/125 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vit till benvit kapselformad tablett (cirka 16,6 x 6,8 mm) med "LO-SI"präglat på ena sidan och "2" och "125"präglat på den andra sidan, på ömse sidor om en brytskåra.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Imolopesim är indicerat för symtomatisk behandling av akut diarré hos vuxna och ungdomar över 12 år när den akuta diarrén är förenad med obehagskänsla i buken till följd av gasbildning, inkluderande uppkördhet, kramper eller väderspänning.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna över 18 år:

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

##### Ungdomar mellan 12 och 18 år:

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

##### Pediatrik population:

Imolopesim ska inte användas till barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

#### Användning till äldre:

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

#### Användning vid nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Användning vid nedsatt leverfunktion:

Även om inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med leversvikt ska Imolopesim användas 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, som kännetecknas av blod i avföringen och hög feber.
- Patienter med akut ulcerös kolit.
- Patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.
- Patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter.

Imolopesim ska inte användas i fall där hämning av peristaltiken bör undvikas på grund av möjlig risk för betydande sequelae, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Vid förstoppning, ileus eller uppspänd buk måste behandlingen med läkemedlet avbrytas omedelbart.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling av diarré med loperamid-simetikon är endast symtomatisk. Närhelst en underliggande etiologi kan fastställas, bör specifik behandling ges, om så är lämpligt. Hos patienter med (svår) diarré kan vätske- och elektrolytbrist uppträda. Det är viktigt att uppmärksamma behovet av adekvat vätske- och elektrolytsubstitution.

Om ingen klinisk förbättring ses inom 48 timmar ska Imolopesim sättas ut. Patienten ska rekommenderas att kontakta läkare.

Patienter med AIDS som behandlas med Imolopesim mot diarré måste avbryta behandlingen vid första tecken på uppspänd buk. Det har förekommit enstaka rapporter om förstoppning med en förhöjd risk för toxisk megakolon hos AIDS-patienter med infektiös kolit från både virala och bakteriella patogener vid behandling med loperamidhydroklorid.

Även om inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska Imolopesim användas med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad första passage-metabolism. Läkemedlet måste användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom det kan orsaka en relativ överdos som leder till toxiska effekter på

centrala nervsystemet (CNS). Imolopesim ska ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion endast under medicinsk övervakning.

Hjärtbiverkningar, inklusive förlängning av QT-intervall och QRS-komplex samt torsade de pointes har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.9). Överdosing kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingslängden.

#### **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) och kinidin eller ritonavir, som båda är P-glykoproteinhämmare, ledde till en 2- till 3-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av loperamid. 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, ledde till en 3- till 4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av loperamid. I samma studie gav en CYP2C8-hämmare, gemfibrozil, en cirka 2-faldig ökning av loperamidkoncentrationen. Kombinationen av itraconazol och gemfibrozil ledde till en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av den totala plasmaexponeringen. Dessa öknings var inte förenade med några uppmätta CNS-effekter, mätt med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsigheit och Digit Symbol Substitution Test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, ledde till en 5-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av loperamid. Denna ökning var inte förenad med ökade farmakodynamiska effekter mätt med pupillometri.

Samtidig behandling med peroralt desmopressin ledde till en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av desmopressin, förmodligen på grund av långsammare gastrointestinal motilitet.

Det förväntas att läkemedel med liknande farmakologiska egenskaper kan potentiera effekten av loperamid och att läkemedel som påskyndar mag-tarmpassagen kan minska dess effekt.

Eftersom dimetikon inte absorberas från mag-tarmkanalen, förväntas inga relevanta interaktioner mellan simetikon och andra läkemedel.

#### Pediatrisk 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 simetikon skulle ha teratogena eller embryotoxiska egenskaper. Imolopesim ska inte ges under graviditet, speciellt inte under första trimestern, såvida det inte är kliniskt motiverat.

### Amning

Små mängder loperamidhydroklorid kan förekomma i bröstmjölk. Därför rekommenderas inte Imolopesim under amning.

### Fertilitet

Effekten på human fertilitet har inte undersökts.

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

Imolopesim 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 iakttäta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Säkerheten av loperamid-simetikon utvärderades hos 2040 patienter som deltog i 5 kliniska prövningar. Alla prövningar 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 prövningar jämförde loperamid-simetikon med loperamid, simetikon och placebo och en klinisk prövning jämförde två formuleringar med loperamidsimetikon med placebo.

De vanligaste rapporterade (d.v.s  $\geq 1$  % incidens) biverkningarna i kliniska prövningar var smakstörning (2,6 %) och illamående (1,6 %).

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 2755 vuxna och barn  $\geq 12$  år som deltog i 26 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. De vanligaste rapporterade biverkningarna ( $>1$  %) i dessa kliniska prövningar 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 prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av kronisk diarré. I dessa kliniska prövningar 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 prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. Den enda rapporterade biverkan för  $\geq 1$  % 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 loperamid-simetikon) 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), Mycket

sällsynta (< 1/10 000), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

| Organsystemklass                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Biverkningar                           |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Frekvens                               |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Vanliga                                | Mindre vanliga                                                                                                                                                                             | Sällsynta                                                                                                                                                                                                                      | Ingen känd      |
| <b>Immunsystemet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                        |                                                                                                                                                                                            | Överkänslighetsreaktion <sup>a</sup> , anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) <sup>a</sup> , anafylaktoid reaktion <sup>a</sup>                                                                               |                 |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Huvudvärk <sup>b</sup><br>Smakstörning | Somnolens <sup>a</sup> , yrsel <sup>c</sup>                                                                                                                                                | Medvetslöshet <sup>a</sup> , sänkt medvetandegrad <sup>a</sup> , stupor <sup>a</sup> , hypertoni <sup>a</sup> , koordinationssvårigheter <sup>a</sup>                                                                          |                 |
| <b>Ögon</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                            | Mios <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                              |                 |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Illamående                             | Buksmärtor, obehag i buken <sup>b</sup> , smärtor i övre delen av buken <sup>b</sup> , kräkningar, förstoppning, uppspänd buk <sup>c</sup> , dyspepsi <sup>c</sup> , flatulens, muntorrhet | Ileus <sup>a</sup> (inkluderande paralytisk ileus), megakolon <sup>a</sup> (inkluderande toxisk megakolon <sup>d</sup> )                                                                                                       | Akut pankreatit |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                        | Hudutslag                                                                                                                                                                                  | Bullösa hudutslag (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom <sup>a</sup> , toxisk epidermal nekrolys <sup>a</sup> och erythema multiforme <sup>a</sup> ), angioödem <sup>a</sup> , urtikaria <sup>a</sup> , pruritus <sup>a</sup> |                 |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                            | Urinretention <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        | Kraftlöshet                                                                                                                                                                                | Trötthet <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                          |                 |
| <sup>a</sup> 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). |                                        |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |                 |

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

<sup>c</sup> Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsföring för loperamidsimetikon. 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.

<sup>d</sup> 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:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdosering**

### *Symtom*

I händelse av överdosering (inklusive relativ överdosering till följd av leverdysfunktion) 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 överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsade de pointes, andra svåra ventrikulärytmier, hjärtstillestånd och synkope observerats (se avsnitt 4.4). Fall med dödlig utgång har också rapporterats. Överdosering kan avslöja befintligt Brugadas syndrom.

### *Behandling*

Om symtom på överdosering uppträder kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid har längre effektduration än naloxon (1–3 timmar) kan upprepad behandling med naloxon vara indicerad. Patienten ska därför övervakas noggrant under minst 48 timmar så att eventuell CNS-depression kan upptäckas.

### *Pediatrik population*

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel, ATC-kod: A07D A53

### Verkningsmekanism

#### *Loperamidhydroklorid*

Loperamid binder till opiatreceptorn i tarmväggen, och minskar därigenom den propulsiva peristaltiken, ökar tarmpassagetiden och ökar resorptionen av vatten och elektrolyter.

Loperamid påverkar inte normalfloran. Loperamid ökar tonus i analsfinktern. Imolopesim har ingen centralnervös effekt.

#### *Simetikon*

Dimetikon är ett inert ytaktivt medel med antiskumbildande egenskaper, som därigenom potentiellt lindrar gasrelaterade symtom i samband med diarré.

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption:* Huvuddelen av intaget loperamid absorberas från tarmen, men till följd av en betydande första passage-metabolism är den systemiska biotillgängligheten endast cirka 0,3 %. Simetikonkomponenten i loperamid-simetikon absorberas inte.

*Distribution:* Studier av distributionen hos råttor visar en hög affinitet för tarmväggen med en preferens för bindning till receptorer i det longitudinella muskelskiktet.

Plasmaproteinbindningen av loperamid är 95 %, främst till albumin. Prekliniska data har visat att loperamid är ett P-glykoproteinsubstrat.

*Metabolism:* Loperamid tas nästan fullständigt upp av levern, där det huvudsakligen metaboliseras, konjugeras och utsöndras via gallan. Oxidativ N-demetylering är den främsta metaboliseringsvägen för loperamid, och reaktionen medieras huvudsakligen av CYP3A4 och CYP2C8. På grund av denna mycket höga första passage-effekt, förblir plasmakoncentrationerna av oförändrat läkemedel ytterst låga.

*Eliminering:* Halveringstiden för loperamid i människa är cirka 11 timmar, med ett intervall på 9–14 timmar. Utsöndringen av oförändrat loperamid och metaboliter sker huvudsakligen via faeces.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Akuta och kroniska studier av loperamid visade ingen specifik toxicitet. Resultaten av utförda in vivo- och in vitro-studier tydde på att loperamid inte är genotoxiskt. I reproduktionsstudier gav mycket höga doser av loperamid (40 mg/kg/dag – 20 gånger den maximala nivån vid användning till människa, baserat på kroppsytan) nedsatt fertilitet och fosteröverlevnad i samband med maternell toxicitet hos råttor. Lägre doser hade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte den peri- och postnatale utvecklingen.

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 varit i omfattande allmän och medicinsk användning i många år. De betraktas som biologiskt inerta, uppvisar inte toxiska egenskaper och har inte varit föremål för specifika toxicitetsstudier på djur.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Natriumstärkelseglykolat

Hypromellos (E464)

Povidon (E2101)

Kalciumfosfat (E341)

Mannitol (E421)

Magnesiumstearat (E572)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckblister bestående av transparent PVC/ACLAR-film, ett värmeförseglingsskikt och aluminiumfolie

eller

tryckblister bestående av transparent PVC/PVdC-film, ett värmeförseglingsskikt och aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 20 och 30 tabletter.

Förpackade i tryckta kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

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**

48971

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

2013-09-26/2018-06-13

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-06-15