

24. september 2019

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Imodium, tabletter

**0. D.SP.NR.**  
03203

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Imodium

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
En tablet indeholder 2 mg loperamidhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Lactosemonohydrat 163 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Tabletter

Hvide, runde med L2 præget på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Diarré

Til symptomatisk behandling af akutte episoder af diarré i forbindelse med colon irritabile (irritabel tyktarm, IBS) hos diagnosticerede voksne.

**4.2 Dosering og administration**  
**Dosering**

**Diarré**

Voksne over 18 år

Initialt 2 tabletter (4 mg). Pause 1 time. Derefter 1 tablet (2 mg) efter hver løs afføring. Højst 8 tabletter (16 mg) daglig.

Behandlingen bør ikke fortsættes ud over 48 timer.

#### Børn over 12 år

Initialt 1 tablet (2 mg). Pause 1 time. Derefter 1 tablet (2 mg) efter hver løs afføring. Højest 4 tabletter (8 mg) daglig.

Behandlingen bør ikke fortsættes ud over 48 timer.

**Må ikke anvendes til børn under 12 år.**

#### **Akutte episoder af diarré i forbindelse med colon irritabile**

##### Voksne over 18 år

Initialt 2 tabletter (4 mg). Pause 1 time. Derefter 1 tablet (2 mg) efter hver løs afføring, eller som anbefalet af lægen. Højest 6 tabletter (12 mg) daglig.

Behandlingen bør ikke fortsættes ud over 48 timer.

**Må ikke anvendes til børn under 18 år.**

#### Ældre

Der kræves ikke justering af dosis til ældre.

#### Nedsat nyrefunktion

Der kræves ikke justering af dosis ved nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Selvom der ikke findes farmakokinetiske data for patienter med leverinsufficiens, bør Imodium anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret first-pass metabolisme (se pkt. 4.4).

#### **Administration**

Til oral brug.

Tabletterne skal indtages med væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

Imodium er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for loperamidhydrochlorid eller nogle af de øvrige indholdsstoffer.

Imodium bør ikke anvendes til børn under 12 år.

Imodium bør ikke anvendes som førstevalgsbehandling til patienter med:

- akut dysenteri, karakteriseret ved blodig afføring og høj feber
- akut ulcerativ colitis
- bakteriel enterokolitis pga. invasive organismer inkl. salmonella, shigella og campylobakter
- pseudomembranøs colitis associeret med bredspektrede antibiotika.

Imodium må ikke anvendes, når hæmning af peristaltikken skal undgås, pga. den mulige risiko for signifikante følger inkl. ileus, megacolon og toksisk megacolon. Imodium skal øjeblikkeligt seponeres, såfremt der opstår obstipation, abdominal distension eller ileus.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bør anvendes med forsigtighed til patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

Behandling af diarré med Imodium er symptomatisk. Hvis den underliggende ætiologi kan bestemmes, bør passende specifik behandling igangsættes.

Hos patienter med diarré kan der forekomme væske- og elektrolyttab. Det er derfor vigtigt at sørge for passende væske- og elektrolyt substitution.

Såfremt der ikke observeres klinisk bedring af diarré inden for 48 timer, skal administrationen af Imodium seponeres, og patienten bør tilrådes at søge læge.

Patienter med AIDS, der behandles med Imodium pga. diarré, bør seponere behandlingen ved begyndende tegn på abdominal distension. Der er set sjældne tilfælde af forstoppelse med øget risiko for toksisk megacolon hos AIDS-patienter med infektiøs colitis pga. både virale og bakterielle patogener, der behandles med Imodium.

Selvom der ikke findes farmakokinetiske data for patienter med leverinsufficiens, bør Imodium kun anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret first-pass metabolisme. Imodium skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion, eftersom det kan resultere i en relativ overdosering, som kan medføre toksicitet i centralnervesystemet.

Følgende yderligere særlige advarsler og forsigtighedsregler gælder hvis patienter tager Imodium til symptomatisk behandling af akutte episoder af diarré i forbindelse med colon irritabile:

- Patienter bør kun tage Imodium til at håndtere symptomer på colon irritabile, hvis en tidligere diagnose af colon irritabile er foretaget af en læge
- Patienter over 40 år bør konsultere en læge før brug, hvis der ikke har været nogen symptomer på colon irritabile i nogen tid.
- Patienter over 40 år bør konsultere en læge før brug, hvis det nuværende mønster af symptomer er anderledes end tidligere colon irritabile-symptomer.
- Patienterne bør konsultere en læge før brug, hvis de lider af svær forstoppelse eller har oplevet haft væggtab
- Patienter bør konsultere deres læge igen, hvis symptomerne forværres, hvis nye symptomer udvikler sig, hvis mønsteret af symptomer ændres, eller hvis de gentagne episoder af diarré fortsætter i mere end to uger.

Der er rapporteret om kardiale bivirkninger, herunder forlængelse af QRS-komplekset og QT og torsades de pointes i forbindelse med overdosering. Visse tilfælde havde dødelig udgang (se pkt. 4.9). Overdosering kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom. Den anbefalede dosis og/eller anbefalede behandlingsvarighed bør ikke overskrides.

#### Indeholder lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliseres via cytochrom P450-systemet.

Samtidig administration af sulfamethizol+trimethoprim reducerer first pass-metabolismen af loperamid væsentligt.

Non-kliniske data har vist, at loperamid er et substrat for P-glycoprotein.

Samtidig administration af loperamid (16 mg som enkeltdosis) og quinidin eller ritonavir, som begge er P-glycoprotein hæmmer, resulterede i en 2-3 gange stigning i loperamid plasmakoncentration. Den kliniske relevans af denne farmakokinetiske interaktion med P-glycoprotein hæmmere er ukendt, når loperamid administreres i de anbefalede doser.

Samtidig administration af loperamid (4 mg som enkeltdosis) og itraconazol, som er hæmmer af CYP3A4 og P-glycoprotein, resulterede i en 3-4 gange stigning i loperamid plasmakoncentrationen. I samme studium øgede CYP2C8 hæmmeren, gemfibrozil, loperamid koncentrationen til ca. det dobbelte. Kombinationen af itraconazol og gemfibrozil resulterede i 4 gange stigning i loperamid peak-plasmakoncentrationen og en 13 gange stigning i den totale plasma eksponering. Disse stigninger var ikke associeret med central nervesystem (CNS) effekter, målt med psykomotoriske tests (dvs ”Subjective drowsiness test” og ”Digit Symbol Substitution Test”).

Samtidig administration af loperamid (16 mg som enkeltdosis) og ketoconazol, som er hæmmer af CYP3A4 og P-glycoprotein, resulterede i 5 gange stigning i loperamid plasmakoncentrationen. Stigningen var ikke associeret med øget farmakodynamisk effekt, målt med pupillometri.

Samtidig behandling med oral desmopressin resulterede i 3 gange stigning af desmopressin plasmakoncentrationen, sandsynligvis på grund af lavere gastrointestinal motilitet.

Det forventes, at lægemidler med lignende farmakologiske egenskaber kan øge loperamids effekt og at lægemidler som øger den gastrointestinale transitid kan nedsætte loperamids effekt.

#### **4.6 Graviditet og amning**

##### Graviditet

Selvom der ikke er noget, der indikerer, at loperamid har teratogene eller embryotoksiske egenskaber, bør de potentielle terapeutiske fordele vejes op mod de mulige risici inden Imodium anvendes under graviditet, særdeles i det første trimester.

##### Amning

Små mængder loperamid kan udskilles i modermælken. Derfor kan anvendelse af Imodium ikke anbefales under amning.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Træthed, svimmelhed og døsighed kan forekomme blandt diarré symptomerne hos patienter, der tager Imodium. Derfor bør der udvises forsigtighed, hvis patienten skal føre motor-køretøjer eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Voksne og børn (12 år og derover)

Sikkerheden af loperamidhydrochlorid til behandling af diarré er evalueret hos 3076 voksne og børn på 12 år og derover, som deltog i 31 kliniske studier (kontrollerede og ikke kontrollerede). 26 af disse studier omhandlede akut diarré (N=2755), og 5 omhandlede kronisk diarré (N=321).

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (frekvens  $\geq 1$  %) i kliniske studier med Imodium i forbindelse med akut diarré var konstipation (2,7 %), flatulens (1,7 %), hovedpine

(1,2 %) og kvalme (1,1 %). De mest almindelig rapporterede bivirkninger (frekvens  $\geq 1$  %) i kliniske studier i forbindelse med kronisk diarré var flatulens (2,8 %), konstipation (2,2 %), kvalme (1,2 %) og svimmelhed (1,2 %).

Tabellen nedenfor viser bivirkninger rapporteret i forbindelse med anvendelse af Imodium enten i kliniske studier eller efter markedsføring.

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); og Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

Systemorganklasse	Hyppighed
<b>Immunsystemet</b> Sjælden	Overfølsomhed <sup>a</sup> , anafylaktisk reaktion <sup>a</sup> (inklusive anafylaktisk shock), anafylaktoid reaktion <sup>a</sup>
<b>Nervesystemet</b> Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Ikke almindelig	Somnolens <sup>a</sup>
Sjælden	Bevidsthedstab <sup>a</sup> , stupor <sup>a</sup> , nedsat bevidsthed <sup>a</sup> , hypertoni <sup>a</sup> , koordinationsabnormalitet <sup>a</sup>
<b>Øjne</b> Sjælden	Miosis <sup>a</sup>
<b>Mave-tarm-kanalen</b> Almindelig	Obstipation, kvalme, flatulens
Ikke almindelig	Abdominalmerter, abdominalt ubehag, mundtørhed, øvre abdominalmerter, opkastning, dyspepsi
Sjælden	Ileus <sup>a</sup> (herunder paralytisk ileus), megacolon <sup>a</sup> (herunder toksisk megacolon <sup>b</sup> ), abdominal distension
<b>Hud og subkutane væv</b> Ikke almindelig	Udslæt
Sjælden	Bulløst eruption <sup>a</sup> (herunder Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme), angioødem <sup>a</sup> , urticaria <sup>a</sup> , pruritus <sup>a</sup>
<b>Nyrer og urinveje</b> Sjælden	Urinretention <sup>a</sup>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> Sjælden	Træthed <sup>a</sup>

a: Denne bivirkning er inkluderet på grund af rapporter efter markedsføring af Imodium. Ved håndtering af bivirkninger efter markedsføring tages ikke hensyn til om produktet anvendes til kronisk eller akut diarré eller om produktet anvendes til børn eller voksne. Derfor er frekvensen af denne bivirkning estimeret ud fra alle kliniske studier udført med Imodium, dvs. også fra kliniske studier hos børn yngre end 12 år (N=3683).

b: Se pkt. 4.4.

#### Pædiatrisk population

Sikkerheden af Imodium er evalueret hos 607 patienter i alderen 10 dage-13 år, som har deltaget i 13 kliniske studier (kontrollerede og ikke kontrollerede), hvor Imodium var anvendt til behandling af akut diarré. Bivirkningsprofilen i denne population lignede generelt den som er set i de kliniske studier af Imodium hos voksne og børn over 12 år.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

I tilfælde af overdosering (inklusive relativ overdosering grundet nedsat leverfunktion) kan der forekomme depression af centralnervesystemet (stupor, koordinationsabnormitet, somnolens, miosis, muskulær hypertoni, respirationsdepression, urinretention og ileus). Børn kan være mere følsomme over for påvirkninger af centralnervesystemet end voksne.

Hos personer, der har taget overdoser af loperamid, er der set kardiale bivirkninger såsom forlængelse af QRS-komplekset og QT, torsades de pointes, andre alvorlige ventrikulære arytmier, hjertestop og synkope (se pkt. 4.4). Der er også rapporteret om tilfælde med dødeligt udfald. Misbrug, forkert brug og/eller overdosering kan demaskere eksisterende Brugadas syndrom.

### Behandling

I tilfælde af overdosering, bør EKG-monitorering for forlænget QT-interval iværksættes. Såfremt der forekommer symptomer fra centralnervesystemet på overdosering, kan der gives naloxon som antidot. Da loperamids virkningsvarighed er længere end naloxons (1-3 timer), kan gentagen behandling med naloxon være påkrævet. Derfor bør patienterne overvåges nøje i mindst 48 timer for at spore en mulig depression af centralnervesystemet.

## **4.10 Udlevering**

HF

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 07 DA 03. Midler mod diarré og tarminflammation/ -infektion, antipropulsiva.

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Loperamid bindes til opiatreceptoren i tarmvæggen. Derved hæmmes frigørelsen af acetylcholin og prostaglandiner, hvorved den propulsive peristaltik reduceres, og den intesti-

nale transittid forøges. Loperamid øger tonus i analsphincteren og reducerer derigennem in-kontinensen og "den hastende fornemmelse".

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Hovedparten af det indtagne loperamid absorberes fra tarmen, men på grund af signifikant "first pass" metabolisme er den systemiske biotilgængelighed kun på cirka 0,3 %. Forskellige formuleringer af Imodium (hårde og bløde kapsler, overtrukne og ikke-overtrukne tabletter, tyggetabletter, smeltetabletter, oral opløsning) er bioækvivalente med hensyn til hastighed og grad af absorptionen.

### Distibution

Distributionsstudier i rotter viser en høj affinitet til tarmvæggen med præference til binding til receptorer i det longitudinelle muskellag. Plasmaproteinbinding for loperamid er 95 %, hovedsagelig til albumin. Non-kliniske data har vist at loperamid er substrat for P-glykoprotein.

### Metabolisme

Loperamid udskilles næsten fuldstændigt af leveren, hvor det primært metaboliseres, konjugeres og udskilles med galden. Oxidativ N-demethylering er den primære metaboliseringsvej for loperamid og er primært medieret via CYP3A4 og CYP2C8. Plasmakoncentrationen af uændret lægemiddel forbliver meget lav på grund af den høje "first pass" metabolisme.

### Elimination

Halveringstiden for loperamid hos mennesker er på omkring 11 timer (9-14 timer). Udskillelse af uændret loperamid samt metabolitter sker hovedsagelig med fæces.

### Pædiatrisk population

Der har ikke været udarbejdet farmakokinetiske studier i børn. Det forventes, at farmakokinetikken af loperamid og interaktioner mellem loperamid og andre lægemidler vil være som hos voksne.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Resultater fra kroniske toksicitetsstudier af gentaget dosis af loperamid i op til 12 måneder i hunde og op til 18 måneder i rotter har ikke vist milde toksiske effekter sekundært til reduktion i kropsvægt eller kropsvægtøgning som følge af reduceret fødeindtagelse ved en daglig dosis på henholdsvis op til 5 mg/kg/dag (8 gange Maximum Human Use Level (MHUL, 16 mg/50 kg/dag)) og 40 mg/kg/dag (20 gange MHUL), baseret på legemsoverfladearealsammenligninger ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Niveauet for ingen observerede bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)) var i disse studier henholdsvis 0,3 mg/kg/dag (ca. 0,5 gange MHUL) i hunde og 2,5 mg/kg/dag (ca. 1,3 gange MHUL) i rotter.

Resultater fra in-vivo og in-vitro studier antyder at loperamid ikke er genotoksisk. Der sås ingen karcinogent potentiale.

I reproduktionsstudier, hvor drægtige rotter blev doseret under drægtighed og/eller laktation, resulterede meget høje doser loperamid (40 mg/kg/dag - 20 gange MHUL) i toksicitet hos moderen, nedsat fertilitet og nedsat foster/unge overlevelse. Lavere NOAEL doser ( $\geq 10$  mg/kg - 5 gange MHUL) viste ingen effekt på moderens eller fosterets sundhed og påvirkede ikke peri- og post-natal udvikling.

Ved ikke-klinisk in vitro- og in vivo-vurdering er der ingen indikationer for væsentlige kardiale elektrofysiologiske virkninger inden for det terapeutisk relevante koncentrationsområde og ved signifikant overskridelse af dette område (op til 47-fold).

Ved ekstremt høje koncentrationer i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.4) har loperamid dog en kardial elektrofysiologisk virkning i form af hæmning af kalium- (hERG-) og natriumkanaler og i form af arytmier.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat  
Majsstivelse  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Magnesiumstearat  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Propylenglycol  
Macrogol 6000  
Polysorbat 80  
Hvid bivoks  
Carnaubavoks  
Polysorbat 60  
Hypromellose

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning

Pakningsstørrelser: 10, 20 og 60 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

McNeil Denmark ApS  
Bregnerødvej 133  
3460 Birkerød

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

13970



- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRRINGSTILLADELSE**  
15. marts 1976 (kapsler 2 mg; afregistreret d. 17. juni 1991).
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
24. september 2019