

**24. maj 2024**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Imodium Smelt, frysetørrede tabletter**

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

03203

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imodium Smelt

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En frysetørret tablet indeholder 2 mg loperamidhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Aspartam (E951), 0,75 mg pr. tablet.

Mint aroma (0,3 mg pr. tablet). Indeholder spor af sulfitter, 0,24 mg maltodextrin (indeholder glucose) og 0,00066 mg benzylalkohol pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Frysetørrede tabletter

Hvide til råhvide, runde, frysetørrede tabletter.

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

Behandlingen bør ikke fortsættes ud over 48 timer.

Børn over 12 år

Initialt 1 frysetørret tablet (2 mg). Pause 1 time. Derefter 1 frysetørret tablet (2 mg) efter hver løs afføring. Højst 4 frysetørrede 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 frysetørrede tabletter (4 mg). Pause 1 time. Derefter 1 frysetørret tablet (2 mg) efter hver løs afføring eller som anbefalet af lægen. Højst 6 frysetørrede 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 Smelt anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret first-pass metabolisme (se pkt. 4.4).

**Administration**

Til oral brug.

Lad den frysetørrede tablet ligge på tungen, til den er opløst, og synk den derefter.

**4.3 Kontraindikationer**

Imodium Smelt er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for loperamidhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Imodium Smelt bør ikke anvendes til børn under 12 år.

Imodium Smelt 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 inklusive salmonella, shigella og campylobakter
* pseudomembranøs colitis forbundet med bredspektrede antibiotika.

Imodium Smelt må ikke anvendes, når hæmning af peristaltikken skal undgås pga. den mulige risiko for signifikante følger, inklusive ileus, megacolon og toksisk megacolon.

Imodium Smelt 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 Smelt 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 Smelt seponeres, og patienten bør tilrådes at søge læge.

Patienter med AIDS, der behandles med Imodium Smelt 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 Smelt.

Selvom der ikke findes farmakokinetiske data for patienter med leverinsufficiens, bør Imodium Smelt kun anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret first-pass metabolisme.

Imodium Smelt 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 vægttab
* 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 aspartam

Dette lægemiddel indeholder 0,75 mg aspartam pr. frysetørret tablet. Aspartam er en phenylalaninkilde, som kan være skadelig for patienter med phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom).

Indeholder sulfitter, alkohol (ethanol), glucose og benzylalkohol (meget små mængder, som stammer fra mint aroma)

Sulfitter kan i sældne tilfælde medføre overfølsomhedsreaktioner og vejrtrækningsbesvær.

Dette lægemiddel indholder 0,00066 mg benzylalkohol pr. frysetørret tablet. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner. Skal anvendes med forsigtighed af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion og af patienter, som er gravide eller ammer, pga. risikoen for akkumulation og toksisitet (metabolsk acidose).

Dette lægemiddel indeholder maltodextrin, som indeholder glucose. Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. frysetørret tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-fri.

**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 hæmmere, 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 centralnervesystem (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 transittid, kan nedsætte loperamids effekt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Selvom intet indikerer, at loperamid har teratogene eller embryotoksiske egenskaber, bør de potentielle terapeutiske fordele vejes op mod de mulige risici, inden Imodium Smelt anvendes under graviditet, særligt i det første trimester.

Amning

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der kan forekomme svimmelhed og døsighed hos de patienter, der tager Imodium Smelt.

Derfor bør der udvises forsigtighed, hvis patienten skal føre motorkøretøjer 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 ≥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 ≥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 (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** |
| **Immunsystemet**  Sjælden | Overfølsomheda, anafylaktisk reaktiona (inklusive anafylaktisk shock), anafylaktoid reaktiona |
| **Nervesystemet**  Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden | Hovedpine, svimmelhed  Somnolensa  Bevidsthedstaba, stupora, nedsat bevidstheda, hypertonia, koordinationsabnormaliteta |
| **Øjne**  Sjælden | Miosisa |
| **Mave-tarm-kanalen**  Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Obstipation, kvalme, flatulens  Abdominalsmerter, abdominalt ubehag, mundtørhed, øvre abdominalsmerter, opkastning, dyspepsi  Ileusa (herunder paralytisk ileus), megacolona (herunder toksisk megacolonb), abdominal distension  Akut pankreatit |
| **Hud og subkutane væv**  Ikke almindelig  Sjælden | Udslæt  Bulløst eruptiona (herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme), angioødema, urticariaa, pruritusa |
| **Nyrer og urinveje**  Sjælden | Urinretentiona |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Sjælden | Trætheda |

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 udfra 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 vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner 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.

Ved behandlingsophør er der observeret tilfælde af lægemiddelrelateret abstinenssyndrom hos personer, som misbruger, fejlanvender eller bevidst overdoserer med overdrevent høje doser af loperamid.

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**

Pakningsstørrelser ≤ 20 stk.: HX18

Pakningsstørrelser >20 stk.: HA18

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diarré og tarminflammation/-infektion, antipropulsiva, ATC-kode: A07DA03.

Loperamid bindes til opiatreceptoren i tarmvæggen. Derved hæmmes frigørelsen af acetylcholin og prostaglandiner, hvorved den propulsive peristaltik reduceres og den intestinale transittid forøges. Loperamid øger tonus i analsphincteren og reducerer derigennem inkontinensen 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 Smelt (hårde og bløde kapsler, overtrukne og ikke-overtrukne tabletter, tyggetabletter, frysetørrede tabletter, oral opløsning) er bioækvivalente med hensyn til hastighed og graden af absorption.

Distributin

Distributionsstudier i rotter viser en høj affinitet til tarmvæggen med præference til binding til receptorer i det longitudinelle muskellag. Plasmaproteinbinding for loperamid er 95 %, hovedsageligt til albumin. Prækliniske 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 Non-kliniske 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 legemsoverfladeareal-sammenligninger (mg/m2). 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 overlevelse af fostre/unger. Lavere NOAEL doser (≥10 mg/kg – 5 gange MHUL) viste ingen effekt på moderens eller fostrenes 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**

Gelatine

Mannitol (E421)

Aspartam (E951)

Natriumhydrogencarbonat

Mint aroma (inkl. sulfitter, maltodextrin (som indeholder glucose) og benzylalkohol)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister af papir, PET, aluminium, PVC og polyamid.

Pakningsstørrelser: 6, 12, 18, 24 og 60 stk. i papkarton.

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

Transformervej 14

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

48356

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. marts 1976 (kapsler 2 mg; afregistreret d. 17. juni 1991).

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. maj 2024