

17. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Imolopesim, tabletter**

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

29735

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imolopesim

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder loperamidhydrochlorid 2 mg og simeticon svarende til 125 mg dimeticon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvid/råhvid, kapselformet tablet (ca. 16,6 × 6,8 mm) præget med "LO-SI" på den ene side og på den anden side præget med "2" og "125" på hver sin side af delekærven.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Imolopesim er indiceret til symptomatisk behandling af akut diarré hos voksne og børn over 12 år, når den akutte diarré er ledsaget af luft-relateret abdominal ubehag som oppustethed, kramper og flatulens.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne over 18 år

To tabletter initialt efterfulgt at en tablet efter hver tynd afføring. Der bør ikke anvendes mere end 4 tabletter om dagen. Behandlingen må ikke fortsættes ud over 2 dage.

Unge mellem 12 og 18 år

En tablet initialt efterfulgt af en tablet efter hver tynd afføring. Der bør ikke anvendes mere end 4 tabletter om dagen. Behandlingen må ikke fortsættes ud over 2 dage.

Pædiatrisk population

Imolopesim må ikke anvendes til børn under 12 år (se pkt. 4.3).

Ældre

Der kræves ingen justering af dosis til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

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

Administration

Synk det angivne antal tabletter hele sammen med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Børn under 12 år.
* Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med akut dysenteri, karakteriseret ved blodig afføring og høj feber.
* Patienter med akut ulcerativ colitis.
* Patienter med pseudomembranøs colitis, associeret med bredspektrede antibiotika.
* Patienter med bakteriel enterokolitis pga. invasive organismer inklusive salmonella, shigella og campylobakter.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling af diarré med loperamid/simeticon er kun symptomatisk. Hvis den underliggende ætiologi kan bestemmes, bør passende specifik behandling igangsættes.

Hos patienter med (alvorlig) diarré kan der forekomme væske- og elektrolyttab. Det er derfor vigtigt at sørge for passende væske- og elektrolytsubstitution.

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

Der er rapporteret om kardiale bivirkninger, herunder QT-forlængelse og *torsades de pointes* i forbindelse med overdosering. Visse tilfælde havde dødelig udgang (se pkt. 4.9). Den anbefalede dosis og/eller anbefalede behandlingsvarighed bør ikke overskrides.

Patienter med AIDS, der behandles med Imolopesim 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 loperamidhydrochlorid.

Selvom der ikke findes farmakokinetiske data for patienter med nedsat leverfunktion, bør Imolopesim kun anvendes med forsigtighed til disse patienter pga. reduceret first-pass metabolisme. Lægemidlet bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion, eftersom det kan resultere i en relativ overdosis, som kan lede til toksicitet i centralnervesystemet. Imolopesim bør kun anvendes til patienter med alvorlig leverdysfunktion, når dette sker under medicinsk tilsyn.

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

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 inhibitor af CYP3A4 og P-glycoprotein, resulterede i en 3-4 gange stigning i loperamidplasmakoncentrationen. I samme studie øgede CYP2C8-hæmmeren gemfibrozil loperamidkoncentrationen til ca. det dobbelte. Kombinationen af itraconazol og gemfibrozil resulterede i en 4 gange stigning af loperamid peak-plasmakoncentrationen og en 13 gange stigning i den totale plasmaeksponering. Disse stigninger var ikke associeret med centralnervesystem (CNS) effekter, målt med psykoomotoriske 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 en 5 gange stigning i loperamid plasmakoncentrationen. Stigningen var ikke associeret med øget farmakodynamisk effekt, målt med pupillometri.

Samtidig behandling med oral desmopressin resulterede i en 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.

Der forventes ingen relevante interaktioner mellem simeticon og andre lægemidler eftersom simeticon ikke absorberes fra mave-tarm-kanalen.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden under graviditet er ikke undersøgt. Dog indikerer dyreforsøg ikke, at loperamid eller simeticon har teratogene eller embryotoksiske egenskaber. Imolopesim bør ikke anvendes under graviditet, især ikke under første trimester, medmindre det er klinisk berettiget.

Amning

Små mængder loperamid kan udskilles i modermælken. Imolopesim anbefales derfor ikke under amning.

Fertilitet

Effekten på human fertilitet er ikke blevet evalueret.

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

Ikke mærkning.

Imolopesim påvirker ikke, eller kun i ubetydelig grad, evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed, svimmelhed og døsighed kan dog optræde hos patienter med diarré, der tager loperamid (se pkt. 4.8). Forsigtighed anbefales derfor hos patienter, der fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden af loperamid-simeticon blev evalueret i 2040 patienter som deltog i fem kliniske studier. I alle studier deltog patienter med akut diarré med gastrorelaterede ubehag som fik loperamid-simeticon tyggetabletter. Fire studier sammenlignede loperamid-simeticon med loperamid, simeticon og placebo og et studie sammenlignede to formuleringer med loperamid-simeticon med placebo.

De hyppigste rapporterede bivirkninger (dvs. ≥1% incidens) i de kliniske studier var; smagsforstyrrelser (2,6 %) og kvalme (1,6 %).

Sikkerheden af loperamidhydrochlorid blev evalueret i 2755 patienter i alderen ≥ 12 år som deltog i 26 kontrollerede og ikke kontrollerede kliniske studier med loperamid­hydrochlorid til behandling af akut diarré. De mest almindelige bivirkninger (>1%) som blev rapporteret var forstoppelse (2,7 %), flatulens (1,7 %), hovedpine (1,2 %) og kvalme (1,1 %).

Sikkerheden af loperamidhydrochlorid blev også evalueret i 321 patienter som deltog i 5 kontrollerede og ikke kontrollerede kliniske studier med loperamidhydrochlorid til behandling af kronisk diarré. De mest almindelige bivirkninger (>1%) som blev rapporteret var flatulens (2,8 %), forstoppelse (2,2 %), svimmelhed (1,2 %) og kvalme (1,2 %).

Pædiatrisk population

Sikkerheden af loperamidhydrochlorid blev evalueret i 607 patienter fra 10 dage til 13 år som deltog i 13 kontrollerede og ikke kontrollerede kliniske studier med loperamid­hydrochlorid til behandling af akut diarré. Den eneste bivirkning som blev rapporteret hos patienter i behandling med loperamidhydrochlorid var opkastning (≥ 1%).

Tabel 1 viser bivirkningerne, som er rapporteret ved brug af loperamid-simeticon enten under kliniske forsøg eller efter markedsføringen. Yderligere bivirkninger rapporteret ved anvendelse af loperamidhydrochlorid (en af de aktive indholdsstoffer i loperamid-simeticon) er ligeledes vist.

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens baseret på data fra kliniske studier med loperamid-simeticon og loperamidhydrochlorid 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 (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

**Tabel 1: Bivirkninger**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Bivirkninger** | | |  |
| **Frekvens** | | |  |
| **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhedsreak-tiona, anafylaktisk reaktion (herunder anafylaktisk shock)a, anafylaktoid reaktiona |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpineb, smagsforstyr-relser | Somnolensa, svimmelhedc | Tab af bevidstheda, nedsat bevidsthedsniveaua, sløvheda, hypertonia, koordinerings abnormiteta |  |
| **Øjne** |  |  | Miosisa |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Abdominale smerter, abdominal ubehagb,øvre abdominale smerterb, opkastning, forstoppelse, oppustethedc, dyspepsic, flatulens, mundtørhed | Ileusa (inklusiv paralytisk ileus) megacolona (inklusiv toksisk megacolond) | Akut pankreatit |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt | Bulløst udslæt (herunder Stevens-Johnson syndroma, toksisk epidermal nekrolysea og erythema multiformea), angioødema, urticariaa, pruritusa |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urinretentiona |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administations-stedet** |  | Asteni | Trætheda |  |
| a Inklusion af denne bivirkning er baseret på post-marketing rapporter for loperamidhydrochlorid. Da processen til bestemmelse af post-marketing ADR'er ikke skelner mellem kroniske og akutte indikationer eller voksne og børn, er frekvensen estimeret ud fra alle kliniske forsøg med loperamidhydrochlorid, herunder undersøgelser hos børn ≤ 12 år (N = 3683).  b Inklusion er baseret på bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg med loperamidhydrochlorid. Hyppighed tildeles på grundlag af kliniske undersøgelser med loperamidhydrochlorid ved akut diarré (N = 2755).  c Inklusionen af denne bivirkning er baseret på post-marketing erfaring med loperamid-simeticon. Hyppighed tildeles på grundlag af kliniske undersøgelser med loperamid-simeticon ved akut diarré (N = 618). Svimmelhed og oppustethed blev også identificeret som kliniske bivirkninger med loperamidhydrochlorid.  d Se pkt. 4.4. | | | | | |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. 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 leverdysfunktion), kan der forekomme depression af centralnervesystemet (stupor, koordinations-abnormitet, somnolens, miosis, muskulær hypertoni, respirationsdepression), mundtørhed, abdominalt ubehag, kvalme og opkastninger, obstipation, urinretention og paralytisk ileus.

Hos personer, der har taget overdoser af loperamidhydrochlorid, er der set kardiale bivirkninger såsom QT-forlængelse, *torsades de pointes*, andre alvorlige ventrikulære arytmier, hjertestop og synkope (se pkt. 4.4). Der er også rapporteret om tilfælde med dødeligt udfald.

Behandling

Såfremt der forekommer symptomer på overdosering, kan der gives naloxon som antidot. Da loperamids virkning varer længere end naloxons virkning (1-3 timer) kan gentagen behandling med naloxon være påkrævet. Derfor bør patienterne overvåges nøje i mindst 48 timer for at spore en mulig CNS-depression.

Pædiatrisk population

Børn kan være mere følsomme over for CNS påvirkninger end voksne.

**4.10 Udlevering**

Pakningsstørrelser ≤ 20 stk.: HX18

Pakningsstørrelser >20 stk.: HA18

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antipropulsiv antidiarrémiddel.

ATC-kode: A 07 DA 53.

Virkningsmekanisme

*Loperamidhydrochlorid*

Loperamid bindes til opiat-receptorer i tarmvæggen, hvorved den propulsive peristaltik reduceres og den intestinale transittid forøges, og optagelsen af vand og elektrolytter fremmes. Loperamid forandrer ikke den fysiologiske flora. Loperamid øger spændingen af anal sphincteren. Imolopesim virker ikke centralt.

*Simeticon*

Simeticon er et grænsefladeaktivt stof med anti-skummende egenskaber, som derfor lindrer symptomer på flatulens associeret med diarré.

Simeticon er flydende dimethicon aktiveret med findelt siliciumdioxid, som forbedrer siliciums skumdæmpende egenskaber.

**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 %. Simeticon i Imolopesim absorberes ikke.

Fordeling

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

Biotransformation

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 omkring 11 timer (9-14 timer). Udskillelse af uændret loperamid samt metabolitter sker hovedsagelig med fæces.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akutte og kroniske studier af loperamid viste ingen specifik toksicitet. Resultater af *in vivo* og *in vitro* studier viste, at loperamid ikke er genotoksisk. I reproduktionsstudier med meget høje doser (40 mg/kg/dag - 20 gange MHUL, baseret på kroppens overfladeareal) nedsatte loperamid fertiliteten og føtal overlevelse i forbindelse med maternal toksicitet hos rotter. Lavere doser havde ingen virkning på maternal eller føtal sundhed og havde ingen virkning på den peri- og post-natale udvikling.

Ved ikke-klinisk *in vitro*- og *in vivo*-vurdering er der intet der tyder på 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.

Simeticon tilhører klassen af lineære polydimethylsilikoner, som har været almindelig udbredt i medicinsk brug i mange år og betragtes som biologisk inaktivt. Det har ikke udvist nogen toksiske egenskaber og har ikke været genstand for specifikke dyretoksicitets studier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglycolat

Hypromellose (E464)

Povidon (E2101)

Tricalciumphosphat (E341)

Mannitol (E421)

Magnesiumstearat (E572)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemtrykningsblister af PVC/ACLAR-film, varmebeskyttende overtræk og aluminiumfolie.

Gennemtrykningsblister af PVC/PVdC-film, varmebeskyttende overtræk og aluminiumfolie.

Pakningsstørrelser

Blisterkort med 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 20 eller 30 stk., pakket i kartoner.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55774

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. juli 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. november 2023