

Dimor[®]

(R) F_f

Nordic Drugs

Filmdragerad tablett 2 mg

(vit, rund, ena sidan märkt L, Ø 7 mm)

Propulsionsdämpande medel

Aktiv substans:

Loperamid

ATC-kod:

A07DA03

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03-25.

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.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

- Dimor ska inte användas av barn under 12 år.
- Dimor ska inte användas som förstahandsterapi:
 - hos patienter med akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen och hög feber,
 - hos patienter med akut ulcerös kolit,
 - hos patienter med bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter,
 - hos patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.

Dimor bör inte användas när hämmad peristaltik ska undvikas på grund av möjlig risk för betydande sequele, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Vid förstoppning, utspänd buk eller ileus ska behandling med Dimor avbrytas omedelbart.

Dosering

Tabletterna ska tas med vätska.

Akuta diarréer: Behandlingen inleds med 4 mg. Därefter 2 mg efter varje avföringstillfälle med diarré. Vänta dock 2-3 timmar mellan första och andra dosen. Dygnsdosen bör inte överskrida 16 mg.

Kroniska diarrétillstånd: Behandlingen inleds med 4 mg. Dosen anpassas därefter individuellt inom intervallet 2-16 mg/dygn varvid lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas. Ofta är 1-2 dostillfällen dagligen tillräckligt. Dygnsdosen bör inte överskrida 16 mg.

Barn under 12 år

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

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 Dimor användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

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

Behandling av diarré med Dimor är endast symtomatisk. När en underliggande etiologi kan fastställas, ska specifik behandling ges om möjligt. Vid tillstånd med hög feber eller blod i avföringen samt före långtidsbehandling ska bakomliggande sjukdom utredas och kausal terapi insättas 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 Dimor skall avbrytas vid tecken på förstoppning eller andra tecken på otillräcklig peristaltik. Om klinisk effekt ej noteras inom två dygn

vid akut diarré, skall Dimor sättas ut och patienten ska rekommenderas att konsultera läkare.

Hos patienter med AIDS som behandlas med Dimor vid diarré ska behandlingen avbrytas vid första tecken på utspänd 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.

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 Överdosering). Överdosering kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingens längd.

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion, bör Dimor användas med försiktighet hos dessa patienter på grund av minskad första passagemetabolism. Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion då det kan leda till en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd.

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 Interaktioner).

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

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

Interaktioner

Loperamid är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein som bl.a. finns i blod-hjärnbarriären. 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Samtidig administrering av loperamid (4 mg som engångsdos) och itrakonazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, resulterade i en 3 till 4-faldig ökning av loperamids plasmakoncentration. Gemfibrozil, en CYP2C8-hämmare, gav

ungefärligen en 2-faldig ökning av loperamid i samma studie. Kombinationen av itrakonazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av total plasmaexponering. Dessa ökningarna var inte associerade med effekter på centrala nervsystemet (CNS), uppmätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsighet och digital-symbol-substitution test).

Samtidig administrering av loperamid (16 mg som engångsdos) och ketokonazol, en CYP3A4- och P-glykoproteinhämmare, resulterade i en 5-faldig ökning av loperamids plasmakoncentration. Denna ökning var inte associerad med ökade farmakodynamiska effekter, uppmätta med pupillometri.

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmakoncentration, troligen på grund av långsammare gastrointestinal rörlighet.

Det förväntas att läkemedel med liknande farmakologiska egenskaper kan förstärka loperamids effekt och att läkemedel som påskyndar tarmpassagen kan minska dess effekt.

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

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Försök på kanin och råtta har visat ökad fosterdödlighet vid höga doser.

Trots att det inte finns några indikationer på att loperamidhydroklorid har teratogena eller embryotoxiska egenskaper, bör förväntad terapeutisk effekt vägas mot potentiella risker innan Dimor ges under graviditet, särskilt under den första trimestern.

Amning

Loperamid kan passera över i modersmjölk i små mängder. Därför rekommenderas inte Dimor under amning.

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

Trafik

Trötthet, yrsel och dåsighet kan vara några symtom i uppsättningen av diarrésymtom vid behandling med Dimor. Därför rekommenderas försiktighet i samband med bilkörning eller användning av maskiner.

Biverkningar

Vuxna och barn ≥ 12 år

Loperamidhydroklorids säkerhet utvärderades hos 3076 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar med loperamidhydroklorid för behandling av diarré. 26 av dessa prövningar avsåg behandling av akut diarré (N=2755) och 5 kronisk diarré (N=321).

De vanligaste rapporterade (d.v.s. ≥ 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. ≥ 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 i kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré) eller från erfarenhet efter marknadsföring.

Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

| Organsystem | Indikation | | |
|--|-------------------------|---------------------------|---|
| | Akut diarré (N=2755) | Kronisk diarré (N=321) | Akut + kronisk diarré och erfarenhet efter marknadsföring |
| Immunsystemet | | | |
| Överkänslighetsreaktioner ^a , anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) ^a , anafylaktoid reaktion ^a | | | Sällsynta |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | |
| Huvudvärk | Vanliga | Mindre vanliga | Vanliga |
| Yrsel | Mindre vanliga | Vanliga | Vanliga |
| Sömnighet ^a | | | Mindre vanliga |

| | | | |
|--|-----------------------|----------------|----------------|
| <u>Förlust av medvetandet^a, stupor^a, medvetandesänkning^a, hypertoni^a, koordinationssvårigheter^a</u> | | | Sällsynta |
| Ögon | | | |
| Mios ^a | | | Sällsynta |
| Magtarmkanalen | | | |
| Förstoppning, illamående, flatulens | Vanliga | Vanliga | Vanliga |
| Buksmärtor, obehag i buken, muntorrhet | Mindre vanliga | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| Buksmärtor i övre del, kräkningar | <u>Mindre vanliga</u> | | Mindre vanliga |
| Dyspepsi | | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| Ileus ^a (inkluderande paralytisk ileus), megakolon ^a (inkluderande toxisk | | | Sällsynta |

| | | | |
|---|----------------|--|------------------------|
| megakolon ^b), gl ossodyn ^{a, c} | | | |
| Uppspänd buk | Sällsynta | | Sällsynta |
| Akut pankreatit | | | Ingen känd frekvens |
| Hud och subkutan vävnad | | | |
| Utslag | Mindre vanliga | | Mindre vanliga |
| Bullösa hudutslag ^a (inkluderande Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekro lys och erythema multiforme) angioödem ^a , urt ikaria ^a , pruritus ^a | | | Sällsynta |
| Njurar och urinvägar | | | |
| Urinretention ^a | | | Sällsynta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | | |
| Trötthet ^a | | | Sällsynta |

a: Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsföring för lopermidhydroklorid. 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 Varningar och försiktighet 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 av loperamidhydroklorid utvärderades hos 607 patienter i åldern 10 dagar upp till 13 år som deltog i 13 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar med loperamidhydroklorid använt vid behandling av akut diarré. I allmänhet var biverkningsprofilen i denna patientpopulation liknande den som sågs i kliniska prövningar med loperamidhydroklorid hos vuxna och barn i åldern 12 år och uppåt.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet: 1-2 mg/dygn till 1-6 månaders barn gav allvarlig/mycket allvarlig intoxikation. 10 mg till 4 månaders barn gav mycket

allvarlig intoxikation. 3 mg fördelat på 16 timmar till 4-åring gav måttlig intoxikation medan 1 mg till 1 ½ åring samt maximalt 12 mg till 2-åring (som ventrikeltömts) gav lindrig intoxikation. 26 mg till vuxen gav efter ventrikeltömning inte några symtom.

Symtom: Symtomen är ofta fördröjda och kan hos barn uppträda efter upprepad terapeutisk dosering. Slöhet, yrsel, förvirring, hallucinationer, medvetandesänkning, koma. Andningsdepression, apné. Mios. Ökad eller minskad muskeltonus, opistotonus. Bradykardi, VES. Hyperglykemi. Illamående, kräkningar, obstipation

I händelse av överdosering (inklusive relativ överdosering till följd av leverdysfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), urinretention och ileus uppträda. Barn kan vara känsligare för CNS-effekter än vuxna.

Hos enskilda personer som har överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsade de pointes, andra svåra ventrikulära arytmier, hjärtstillestånd och synkope observerats (se avsnitt Varningar och försiktighet). Fall med dödlig utgång har också rapporterats. Överdoserering kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Efter avslutad användning har fall av abstinenssyndrom observerats hos individer som missbrukar, felanvänder eller avsiktligt överdoserar med överdrivet stora doser loperamid.

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.

Farmakodynamik

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 faecesträngningar 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.

Farmakokinetik

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.

Prekliniska uppgifter

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 kroppsytte-jämförelse) av loperamid som givits i reproduktionsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser (≤ 10 mg/kg - 5 ggr högre än human dos baserat på kroppsytte-jämförelse) 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 Varningar och försiktighet) har emellertid loperamid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 tablett innehåller loperamidhydroklorid 2 mg.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 42,8 mg

Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kopovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, hypromellos, makrogol 6000, simetikonemulsion (innehåller dimetikon, silikondioxid, metylcellulosa, sorbinsyra och vatten).

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (vit, rund, diameter 7 mm, ena sidan märkt L).

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 2 mg (vit, rund, ena sidan märkt L, Ø 7 mm)

40 x 1 styck blister, 92:11, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

100 x 1 styck blister, 112:11, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

16 styck blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska

500 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk),

213:50, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska