

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imodium 2 mg tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

- aspartaami (E951) 0,75 mg/tabletti
- maltodekstriini (joka sisältää glukoosia) alle 0,3 mg/tabletti
- bentsyylialkoholi 0,66 mikrogrammaa/tabletti
- sulfiittijäämät.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kylmäkuivattu tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti epäspesifinen ja krooninen ripuli. Ärtävän suolen oireyhtymään (IBS) liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla. Ileostomiatilailta ulosteiden määrän vähentäminen.

Ilman lääkärin määräystä äkillisen ripulin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Akuutti ripuli:

Aloitusannos on 2 tablettia (4 mg), sen jälkeen 1 tabletti (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen, enintään 8 tablettia (16 mg) vuorokaudessa. Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteiden käyttö lopetetaan.

Krooninen ripuli:

Aloitusannos on 2 tablettia (4 mg) vuorokaudessa ja annos sovitetaan yksilöllisesti, kunnes hoitovaste on saavutettu. Hoitovaste saavutetaan yleensä ylläpitoannoksella 1–6 tablettia vuorokaudessa (2–12 mg). Vuorokausiannos voidaan antaa yhtenä tai useampana eränä. Kahdeksan tabletin (16 mg) enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää. Ellei tällä annoksella saavuteta hoitovastetta 10 vuorokaudessa, Imodium-hoito on syytä lopettaa.

6–12-vuotiaat (yli 20 kg) lapset

Akuutin ripulin hoidossa aloitusannos on 1 tabletti (2 mg), jonka jälkeen 1 tabletti (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteen käyttö lopetetaan.

Kroonisen ripulin hoidossa aloitusannos on 1 tabletti (2 mg) vuorokaudessa ja annos sovitetaan yksilöllisesti, kunnes hoitovaste on saavutettu. Hoitovaste saavutetaan yleensä ylläpitoannoksella 1–6 tablettia (2–12 mg) vuorokaudessa.

Enimmäisannos lapsilla on 3 tablettia/20 kg/vrk, mutta annos ei saa ylittää 8 tablettia (16 mg) vuorokaudessa. Imodium 2 mg suussa hajoavat tabletit eivät sovellu alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon. Alle 12-vuotiaille vain lääkärin määräyksestä.

Lapsen paino kiloissa (kg)	Suurin sallittu vuorokausiannos
20–27 kg	3 suussa hajoavaa tablettia
27–34 kg	4 suussa hajoavaa tablettia
34–40 kg	5 suussa hajoavaa tablettia
40–47 kg	6 suussa hajoavaa tablettia
47–54 kg	8 suussa hajoavaa tablettia

Alle 12-vuotiaat lapset

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiaille lapsilla on rajoitetusti saatavilla. Ks. kohta 4.8.

Aikuiset (yli 18-vuotiaat)

Ärtyvän suolen oireyhtymään (IBS) liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla:

Aloitusannos on 2 tablettia (4 mg), minkä jälkeen 1 tabletti (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Kuuden tabletin (12 mg) enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää.

Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteen käyttö lopetetaan. Potilasta on neuvottava hakeutumaan uudelleen lääkäriin, jos oireet eivät parane tai ne pahenevat, jos ilmaantuu uusia oireita, jos oireet muuttuvat, tai jos toistuvia ripulijaksoja esiintyy tiheästi. Jos ripuli lievittyy merkittävästi 48 tunnin käytön jälkeen (saadaan hoitovaste), mutta ripulioireita on edelleen, tai jos oireiden parannuttua esiintyy uusia akuutteja ripulijaksoja, voi valmisteen käyttöä jatkaa enintään 2 viikkoa.

Iäkkäät potilaat

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka farmakokineettisiä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä Imodium-valmistetta näiden potilaiden hoitoon, koska maksan ensikierron metabolia on tällöin heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Imodium suussa hajoava tabletti laitetaan kielen päälle, jossa se liukenee muutaman sekunnin kuluessa ja niellään syljen mukana. Vettä ei tarvita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imodium 2 mg tabletit eivät sovellu alle 6-vuotiaiden (alle 20 kg) lasten hoitoon. Imodium-valmistetta saa käyttää alle 12-vuotiaiden lasten ripulin hoitoon ainoastaan lääkärin määräyksellä.

Imodium-valmistetta ei tule käyttää ensisijaisena hoitona potilailla, joilla on

- akuutti dysenteria, jonka oireita ovat veriset ulosteet tai korkea kuume
- akuutti haavainen koliitti
- invasiivisten bakteerien (kuten salmonella-, shigella- ja kampylobakteeri) aiheuttama suolitulehdus
- laajakirjoisten antibioottien käyttöön liittyvä pseudomembranoottinen koliitti.

Imodium-valmistetta ei yleensä saa käyttää tilanteissa, joissa suolen peristaltiikan estoa on vältettävä mahdollisen vakavan jälkitaudin, kuten ileuksen, megakoolonin ja toksisen megakoolonin, riskin vuoksi. Imodium-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee ummetusta, viitteitä ileuksen kehittymisestä ja/tai vatsan pingotusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ripulin hoito loperamidihydrokloridilla on pelkästään oireenmukaista. Aina kun ripulin taustalla oleva sairaus voidaan selvittää, potilaalle on annettava siihen soveltuvaa hoitoa.

Ripulipotilailla, erityisesti lapsilla, saattaa ilmetä neste- ja elektrolyyttivajausta, jolloin oireenmukaiseen hoitoon on liitettävä riittävä rehydraatio- ja elektrolyyttihoito.

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiailla lapsilla on rajoitetusti saatavilla. Ks. kohta 4.8.

Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteen käyttö lopetetaan ja potilasta kehoitetaan kääntymään lääkärin puoleen.

Erityiset varoitukset ärtyvän suolen oireyhtymää (IBS) sairastaville: Yli 40-vuotiaiden potilaiden pitkän tauon jälkeen uusiutuneiden tai muuttuneiden ärtyneen suolen oireyhtymän oireiden tai niihin liittyvän laihtumisen tai ummetuksen tausta on selvitettävä. Valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla esiintyy vaikeaa ummetusta. Jos oireet pahenevat tai muuttuvat tai ilmaantuu uusia oireita, tai jos ripulijaksot uusiutuvat tiheästi, potilasta on neuvottava hakeutumaan uudelleen lääkäriin.

AIDS-potilaan ripulin hoito loperamidihydrokloridivalmisteella on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vatsan pingotuksen oireita. Virus- tai bakteeriperäistä koliittia sairastavilla ja loperamidihydrokloridia käyttävillä AIDS-potilailla on yksittäisinä tapauksina ilmoitettu toksista megakoolonia.

Loperamidin farmakokinetiikasta ei ole tietoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmisteen käytössä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska maksan ensikierron metabolia on tällöin heikentynyt. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa lääkettä on käytettävä varoen, koska lääkkeen käyttö saattaa johtaa suhteelliseen yliannostukseen aiheuttaen keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia.

Imodium sisältää 0,75 mg aspartaamia per suusahajoava tabletti. Aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa suun kautta annettuna. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyylialaniini. Se voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Tämän valmisteen minttuaromi sisältää maltodekstriiniä, joka sisältää glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Minttuaromi sisältää myös 0,66 mikrogrammaa bentsyylialkoholia per tabletti. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Potilaiden, jotka ovat raskaana tai imettävät tai joilla on

heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi), tulee käyttää tätä valmistetta varoen.

Minttuaromi sisältää myös 0,03 mikrogrammaa alkoholia (etanolia) per tabletti. Tämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Minttuaromin sisältämät sulfiittijäämät saattavat aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Imodium sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä suussa hajoavaa tablettia kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu sydäntapahtumista, kuten QT-ajan ja QRS-kompleksin pitenemisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Joissakin tapauksissa potilas menehtyi (ks. kohta 4.9). Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugada-oireyhtymän. Potilaiden ei tule ylittää suositeltua annosta ja/tai suositeltua hoidon kestoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että loperamidi on P-glykoproteiinin substraatti. Loperamidin 16 mg:n kerta-annos samanaikaisesti kinidiinin tai ritonaviirin (P-glykoproteiinin estäjiä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden kaksin- tai kolminkertaistumisen. Tämän P-glykoproteiinin estäjien ja suositelluilla annoksilla käytetyn loperamidin välillä havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Loperamidin 4 mg:n kerta-annos samanaikaisesti itrakonatsolin (CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden kolmin- tai nelinkertaistumisen. Samassa tutkimuksessa CYP2C8:n estäjä gemfibrotsiili suurensi loperamidin pitoisuuden noin kaksinkertaiseksi. Itrakonatsolin ja gemfibrotsiilin yhdistelmä nelinkertaisti loperamidin huippupitoisuuden plasmassa ja suurensi kokonaisaltistuksen plasmassa 13-kertaiseksi. Mitatut pitoisuuksien suurentumiset eivät liittyneet psykomotorisilla testeillä (subjektiivinen uneliaisuus ja Digit Symbol Substitution Test) mitattuihin keskushermostovaikutuksiin.

Loperamidin (16 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto ketokonatsolin (CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden viisinkertaistumisen. Tähän pitoisuuden suurenemiseen ei pupillien koon perusteella liittynyt farmakodynaamisten vaikutusten voimistumista.

Samanaikainen hoito suun kautta otettavalla desmopressiinilla aiheutti plasman desmopressiinipitoisuuden kolminkertaistumisen, mikä todennäköisesti johtui hidastuneista suolen liikkeistä.

On odotettavissa, että lääkkeet, joiden farmakologiset ominaisuudet ovat samankaltaiset, saattavat vahvistaa loperamidin vaikutusta ja ruoansulatuskanavan läpikulkua nopeuttavat lääkkeet saattavat heikentää loperamidin vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikka loperamidihydrokloridilla ei ole havaittu olevan sikiötoksisia tai teratogeenisiä ominaisuuksia, odotettu terapeuttinen hyöty ja lapselle koituvat mahdolliset haitat on arvioitava ennen kuin loperamidihydrokloridia käytetään raskauden aikana ja etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Ks. myös kohta 4.4.

Imetys

Pieniä määriä loperamidia voi erittyä rintamaitoon. Loperamidihydrokloridia ei suositella

käytettäväksi imetyksen aikana. Ks. myös kohta 4.4.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ripulin johdosta voi esiintyä väsymystä, huimausta tai uneliaisuutta loperamidihydrokloridihoidon aikana. Siksi on noudatettava varovaisuutta autoa ajettaessa ja tarkkuutta vaativia koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat lapset

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 31 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 3 076 aikuista ja 12-vuotiasta ja sitä vanhempaa lasta ja joissa tutkittiin loperamidihydrokloridin käyttöä ripulin hoitoon. 26 tutkimuksessa tutkittavilla oli akuutti ripuli (n = 2 755) ja viidessä tutkimuksessa krooninen ripuli (n = 321).

Loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoitoon selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys ≥ 1 %) olivat ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %) ja pahoinvointi (1,1 %). Kroonisen ripulin hoitoa selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys ≥ 1 %) olivat ilmavaivat (2,8 %), ummetus (2,2 %), pahoinvointi (1,2 %) ja heitehuimaus (1,2 %).

Taulukossa 1 on esitetty loperamidihydrokloridin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (akuutin tai kroonisen ripulin hoito tai molempien hoito) ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Käyttöaihe		
	Akuutti ripuli (n = 2 755)	Krooninen ripuli (n = 321)	Akuutti + krooninen ripuli ja myyntiluvan saamisen jälkeinen käyttö
Immuunijärjestelmä Yliherkkyysoire ^a , anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ^a , anafylaktoidinen reaktio ^a			Harvinainen
Hermosto Päänsärky Heitehuimaus Uneliaisuus ^a Tajunnanmenety ^a , stupor, alentunut tajunnantaso ^a , hypertonia ^a , koordinaation poikkeavuus ^a	Yleinen Melko harvinainen	Melko harvinainen Yleinen	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen
Silmät Mioosi ^a			Harvinainen
Ruoansulatuselimistö Ummetus, pahoinvointi, ilmavaivat	Yleinen	Yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmä	Käyttöaihe		
	Akuutti ripuli (n = 2 755)	Krooninen ripuli (n = 321)	Akuutti + krooninen ripuli ja myyntiluvan saamisen jälkeinen käyttö
Vatsakipu, vatsavaivat, suun kuivuminen Ylävatsakipu, oksentelu Ruoansulatushäiriö Suolentukkeuma ^a (mukaan lukien paralyttinen suolentukkeuma), megakoolon ^a (mukaan lukien toksinen megakoolon ^b), kielikipu ^{a,c} Vatsan pingottuminen Akuutti haimatulehdus	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen	Melko harvinainen Melko harvinainen	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος Ihottuma Rakkulainen ihottuma ^a (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme), angioedeema ^a , nokkosihottuma ^a , kutina ^a	Melko harvinainen		Melko harvinainen Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet Virtsaumpi ^a			Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Väsytys ^a			Harvinainen

a: Tämän haitan lisääminen perustuu loperamidihydrokloridin myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä tehtyihin ilmoituksiin. Koska myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä todettujen haittavaikutusten määrittelyssä ei ollut eroja kroonisen ja akuutin käyttöaiheen tai aikuisten ja lasten välillä, esiintymistiheys on arvioitu kaikkien loperamidihydrokloridilla tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista, mukaan lukien enintään 12-vuotiailla lapsilla tehdyt tutkimukset (n = 3 683).

b: Ks. kohta 4.4.

c: Ilmoitettu vain suussa hajoavalla tabletilla.

Sellaisten kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten kohdalla, joiden esiintymistiheyttä ei ole ilmoitettu, haittaa ei todettu tai sitä ei pidetty kyseisen käyttöaiheen haittavaikutuksena.

Pediatriset potilaat

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 13 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 607 10 päivän–13 vuoden ikäistä potilasta, joille loperamidihydrokloridia annettiin akuutin ripulin hoitoon. Tämän potilaspopulaation haittavaikutusprofiili oli yleisesti vastaava kuin loperamidihydrokloridilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla lapsilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksissa (myös maksan vajaatoiminnasta johtuva suhteellinen yliannostus) saattaa esiintyä keskushermoston lamaanumista (stupor, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus, mioosi, lisääntynyt lihasjänteys, hengityslama), virtsaumpea ja suolen tukkeumaa. Lapset saattavat olla herkempiä lääkkeen keskushermostovaikutuksille.

Henkilöillä, jotka ovat ottaneet liikaa loperamidia, on havaittu sydäntapahtumia, kuten QT-ajan ja QRS-kompleksin pitenemistä, kääntyvien kärkien takykardiaa, muita vakavia kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, sydänpysähdyksiä ja pyörtyilyä (ks. kohta 4.4). Myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugada-oireyhtymän.

Hoito

Yliannostuksessa on aloitettava EKG-seuranta QT-ajan pitenemisen varalta.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Jos potilas ei ole oksentanut, mahahuuhtelu on tehtävä ennen lääkehiilen antamista. Lääkehiiliseos kolmen tunnin kuluessa Imodium-valmisteeseen otton jälkeen todennäköisesti vähentää aineen imeytymistä.

Jos keskushermostoon kohdistuvia yliannostusoireita esiintyy, antidoottina voidaan antaa naloksonia. Koska Imodium-valmisteeseen vaikutusaika on pidempi kuin naloksonin (1–3 tuntia), naloksonia voi olla tarpeen antaa toistamiseen. Siksi potilaan tilaa on seurattava tarkoin vähintään 48 tunnin ajan mahdollisen keskushermoston lamaanumisen havaitsemiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta estävät lääkeaineet, ATC-koodi: A07DA03

Loperamidi sitoutuu suolen opiaattireseptoreihin, jolloin se estää asetyylikoliinin ja prostaglandiinien vapautumista hidastaen peristaltiikkaa ja pidentäen ruokasulan läpikuluaikaa suolistossa. Loperamidi lisää peräaukon sulkijalihaksen tonusta ja vähentää siten inkontinenssia ja ulostamispakkoa.

Kun satunnaistetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa annettiin loperamidia 56 potilaalle, joilla oli akuutti ripuli, valmisteeseen ripulia estävä vaikutus ilmeni havaintojen mukaan yhden tunnin kuluessa 4 mg:n kerta-annoksesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suurin osa suun kautta otetusta loperamidista imeytyy suolesta, mutta merkittävästä ensikierron metaboliasta johtuen systeeminen hyötyosuus on vain noin 0,3 %. Loperamidihydrokloridin eri lääkemuodot (kova ja pehmeä kapseli, päällystetty ja päällystämätön tabletti, purutabletti ja suussa hajoava tabletti, oraaliliuos) ovat bioekvivalentteja loperamidin imeytymisnopeuden ja -määrän suhteen.

Jakautuminen

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset osoittavat, että loperamidilla on voimakas kiinnittymistäipumus suolen seinämään ja erityisesti pitkittäislihaskerroksen reseptoreihin. Loperamidi sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että

loperamidi on P-glykoproteiinin substraatti.

Biotransformaatio

Loperamidi erittyy lähes kokonaan maksan kautta, jossa se metaboloituu, konjugoituu ja erittyy etupäässä sappeen. Loperamidi metaboloituu pääasiassa oksidatiivisen N-demetylaation kautta, ja välittäjänä toimivat pääasiassa CYP3A4 ja CYP2C8. Tämän erittäin tehokkaan alkureitin vaikutuksen ansiosta muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa jää hyvin pieneksi.

Eliminaatio

Loperamidin puoliintumisaika ihmisellä on noin 11 tuntia (vaihteluväli 9–14 tuntia). Muuttumaton loperamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteen mukana.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatriisilla potilailla. Loperamidin farmakokineettisen käyttäytymisen ja lääkeaineiden yhteisvaikutusten loperamidin kanssa oletetaan olevan vastaavanlaiset kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla ja rotilla tehdyissä 12 kuukauden ja 18 kuukauden pituisissa toksisuustutkimuksissa loperamidin ei todettu aiheuttavan muita toksisia vaikutuksia kuin ruumiinpainon tai painonnousun ja ruoankulutuksen määrän laskua 5 mg/kg/vrk päivittäisillä annoksilla (8 kertaa ihmisen enimmäisannos, 16 mg/50 kg/vrk) ja 40 mg/kg/vrk (20 kertaa ihmisen enimmäisannos). Näissä tutkimuksissa suurin annos, jolla haitallisia vaikutuksia ei esiintynyt (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) oli koirilla 0,3 mg/kg/vrk (~ 0,5 kertaa ihmisen enimmäisannos) ja rotilla 2,5 mg/kg/vrk (~ 1,3 kertaa ihmisen enimmäisannos).

In vivo ja *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että loperamidi ei ole genotoksinen.

Karsinogeenisuudesta ei ole saatu näyttöä. Hedelmällisyystutkimuksissa hyvin suuret annokset loperamidia (40 mg/kg/vrk – 20 kertaa ihmisen enimmäisannos) heikensivät rotilla emoon kohdistuvien toksisten vaikutusten kautta lisääntymiskykyä ja sikiön eloonjäämiskykyä. Alemmilla NOAEL annoksilla (≥ 10 mg/kg – 5 kertaa ihmisen enimmäisannos) ei ollut vaikutusta emon tai sikiön terveyteen eikä peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

Loperamidin ei-kliniinisen *in vitro* ja *in vivo* -arvioinnin mukaan loperamidin hoidollisesti asianmukaiset pitoisuudet sekä huomattavan moninkertaiset (jopa 47-kertaiset) pitoisuudet eivät aiheuta merkittäviä elektrofysiologisia vaikutuksia sydämeen. Erittäin suurina pitoisuuksina, jotka liittyvät yliannostukseen (ks. kohta 4.4), loperamidilla on sydämeen kohdistuvia elektrofysiologisia vaikutuksia, jotka muodostuvat kalium- (hERG) ja natriumvirtojen estämisestä ja rytmihäiriöistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate
Mannitoli
Aspartaami
Natriumvetykarbonaatti
Minttuaromi (sisältää maltodekstriiniä, bentsyylialkoholia, etanolia sekä sulfiittijäämiä).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2, 4, 6, 12, 18 ja 24 tablettia. Paperi/PET/alumiini/PVC/polyamidi -läpipainopakkaus (nosta ylös suojafolion reuna ja vedä suojafolio irti).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

McNeil, a division of Janssen-Cilag Oy
PL 15
02621 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21710

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.6.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.1.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imodium 2 mg munsönderfallande tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En munsönderfallande tablett innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

- aspartam (E951) 0,75 mg/tablett
- maltodextrin (som innehåller glukos) under 0,3 mg/tablett
- bensylalkohol 0,66 mikrogram/tablett
- spår av sulfit.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munsönderfallande tablett.

Vit eller nästan vit, rund frystorkad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut ospecifik och kronisk diarré. Symptomatisk behandling av akuta diarréattacker i samband med irriterbart tarmsyndrom (IBS) hos vuxna. För att minska antalet avföringen hos ileostomipatienter.

Utan läkarordination för behandling av akut diarré.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

Akut diarré:

Behandlingen inleds med 2 tablett (4 mg), därefter 1 tablett (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré, högst 8 tablett (16 mg) per dygn. Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré skall behandlingen avbrytas.

Kronisk diarré:

Behandlingen inleds med 2 tablett (4 mg) per dygn. Doseringen anpassas därefter individuellt tills behandlingssvar uppnås. Behandlingssvar uppnås vanligen med en underhållsdos om 1–6 tablett per dygn (2–12 mg). Dygnsdosen kan ges vid ett tillfälle eller uppdelat på flera doser. Dygnsdosen skall inte överskrida 8 tablett (16 mg). Om behandlingssvar inte uppnås med denna dos inom 10 dygn, skall behandlingen med Imodium avbrytas.

Barn 6–12 år (över 20 kg)

Vid akut diarré inleds behandlingen med 1 tablett (2 mg), därefter 1 tablett (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré. Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré skall behandlingen avbrytas.

Vid kronisk diarré inleds behandlingen med 1 tablett (2 mg) per dygn. Doseringen anpassas därefter individuellt tills behandlingssvar uppnås. Behandlingssvar uppnås vanligen med en underhållsdos om 1–6 tabletter per dygn (2–12 mg).

Hos barn är den maximala dosen 3 tabletter/20 kg/dygn, men dosen får inte överskrida 8 tabletter (16 mg) per dygn. Imodium 2 mg munsönderfallande tabletter är inte lämpliga för behandling av barn under 6 år. Till barn under 12 år endast enligt läkarordination.

Barnets vikt i kilo (kg)	Maximal tillåten dygnsdos
20–27 kg	3 munsönderfallande tabletter
27–34 kg	4 munsönderfallande tabletter
34–40 kg	5 munsönderfallande tabletter
40–47 kg	6 munsönderfallande tabletter
47–54 kg	8 munsönderfallande tabletter

Barn under 12 år

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

Vuxna (över 18 år)

Symptomatisk behandling av akuta diarréattacker i samband med irriterat tarmsyndrom (IBS) hos vuxna:

Behandlingen inleds med 2 tabletter (4 mg), därefter 1 tablett (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré. Dygnsdosen skall inte överskrida 6 tabletter (12 mg).

Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré skall behandlingen avbrytas. Patienten skall rådas att kontakta läkare på nytt om symptomen inte blir bättre eller om de blir sämre, om det uppstår nya symptom, om symptomen förändras eller om de upprepade diarréattackerna är frekventa. Om diarrén lindras avsevärt efter att läkemedlet använts i 48 timmar (behandlingssvar) men patienten fortfarande har diarrésymptom, eller om nya akuta diarréattacker uppstår efter att symptomen försvunnit, kan patienten fortsätta att använda läkemedlet i upp till 2 veckor.

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion, skall Imodium ges med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad förstapassagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Imodium munsönderfallande tablett skall placeras på tungan. Tabletten löses upp inom några sekunder och sväljs med saliv. Inget vätskeintag är nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Imodium 2 mg tabletter är inte lämpliga för behandling av barn under 6 år (under 20 kg). Hos barn under 12 år får Imodium användas för behandling av diarré endast enligt läkarordination.

Imodium skall inte användas som förstahandsbehandling vid:

- akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen eller hög feber
- akut ulcerös kolit
- enterokolit orsakad av invasiva bakterier (inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter)
- pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika.

Imodium får i allmänhet inte användas när hämmad peristaltik skall undvikas på grund av möjlig risk för allvarliga sequelae, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Vid förstoppning, tecken på utveckling av ileus och/eller uppspänd buk skall behandling med Imodium omedelbart avbrytas.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av diarré med loperamidhydroklorid är endast symptomatisk. Om den underliggande sjukdomen som orsakar diarré är känd skall kausal terapi alltid ges i första hand.

Dehydrering och elektrolyttrubbningar kan uppträda hos patienter med diarré, särskilt hos barn. I sådana fall skall symptomatisk behandling kombineras med tillräcklig vätske- och elektrolytsubstitution.

Det finns begränsad data tillgänglig avseende behandling av barn under 12 år. Se avsnitt 4.8.

Om behandlingssvar inte uppnås inom 48 timmar vid akut diarré skall behandlingen avbrytas och patienten uppmanas att kontakta läkare.

Särskilda varningar för patienter med irriterbart tarmsyndrom (IBS): Bakomliggande orsak bör utredas om patienten är över 40 år och IBS-symptomen kommer tillbaka efter att ha varit borta en längre tid, om symptomen förändras eller om patienten går ner i vikt eller får förstoppning. Detta läkemedel skall inte användas om patienten har svår förstoppning. Patienten skall rådas att kontakta läkare på nytt om symptomen blir sämre eller förändras, om det uppstår nya symptom, eller om diarréattackerna återkommer ofta.

Hos patienter med AIDS som behandlas med loperamidhydroklorid vid diarré skall behandlingen avbrytas vid första tecken på uppspänd buk. Hos AIDS-patienter med kolit orsakad av virus eller bakterier som behandlats med loperamidhydroklorid har enstaka fall av toxisk megakolon rapporterats.

Trots att inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion skall Imodium användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad förstapassagemetabolism. Detta läkemedel skall användas med försiktighet av patienter med nedsatt leverfunktion då det kan resultera i en relativ överdosering med CNS-biverkningar som följd.

Imodium innehåller 0,75 mg aspartam per munsönderfallande tablett. Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolysisprodukterna är fenylalanin. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Detta läkemedel innehåller mintarom som innehåller maltodextrin. Maltodextrin innehåller glukos. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Mintarom innehåller också 0,66 mikrogram bensylalkohol per tablett. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Imodium munsönderfallande tabletter skall användas med försiktighet till

patienter som är gravida eller ammar eller till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Mintarom innehåller även 0,03 mikrogram alkohol (etanol) i varje tablett. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Mintarom kan innehålla små mängder sulfit vilket kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Imodium innehåller 1 mmol (23 mg) natrium per munsönderfallande tablett d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Hjärtbiverkningar, inklusive förlängt QT-intervall, samt QRS-komplex och torsades de pointes, har rapporterats i samband med överdosering. Vissa fall har haft en dödlig utgång (se avsnitt 4.9). Överdoserings kan avslöja befintligt Brugadas syndrom. Patienter skall inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingstiden.

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) med kinidin eller ritonavir, som båda är P-glykoproteinhämmare, resulterade i en 2- till 3-faldig ökning av loperamids plasmanivåer. 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 itrakonazol, en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, resulterade i en 3- till 4-faldig ökning av loperamids plasmakoncentrationer. Gemfibrozil, en CYP2C8-hämmare, gav en cirka 2-faldig ökning av loperamidkoncentrationen 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 den totala exponeringen i plasma. Dessa ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. subjektiv dåsigthet och Digit Symbol Substitution test).

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

Samtidig behandling med oralt desmopressin resulterade i en 3-faldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, troligtvis p.g.a. långsammare gastrointestinal motilitet.

Det är förväntat att läkemedel med liknande farmakologiska egenskaper kan potentiella effekten av loperamid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala passagen kan minska effekten av loperamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Trots att loperamidhydroklorid inte har observerats ha några fetotoxiska eller teratogena egenskaper skall de förväntade terapeutiska fördelarna vägas mot de potentiella riskerna för fostret innan loperamidhydroklorid ges under graviditet, speciellt under första trimestern. Se också avsnitt 4.4.

Amning

Små mängder loperamid kan passera över i bröstmjolk. Användning av loperamidhydroklorid rekommenderas inte under amning. Se också avsnitt 4.4.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Som en följd av diarré kan trötthet, yrsel eller dåsighet förekomma under behandling med loperamidhydroklorid. Särskild försiktighet skall därför iaktas vid bilkörning och användning av maskiner som kräver skärpt uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn ≥ 12 år

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 3 076 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 31 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av diarré. Av dessa gällde 26 prövningar akut diarré (n = 2 755) och 5 prövningar kronisk diarré (n = 321).

De vanligaste rapporterade (≥ 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 (≥ 1 % incidens) biverkningarna flatulens (2,8 %), förstoppning (2,2 %), illamående (1,2 %) och yrsel (1,2 %).

Tabell 1 visar biverkningar som har rapporterats vid användning av loperamidhydroklorid antingen från kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré eller båda) eller från erfarenhet efter marknadsföring. I tabellen presenteras biverkningarna enligt frekvens enligt 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 2. Biverkningar

Organsystem	Indikation		
	Akut diarré (n = 2 755)	Kronisk diarré (n = 321)	Akut + kronisk diarré och erfarenhet efter marknadsföring
Immunsystemet Överkänslighetsreaktion ^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 Förlust av medvetandet ^a , stupor, medvetandesänkning ^a , hypertoni ^a , koordinationsstörning ^a			Mindre vanliga Sällsynta
Ögon			
Mios ^a			Sällsynta
Magtarmkanalen			
Förstoppning, illamående, flatulens Buksmärta, obehag i buken, muntorrhet	Vanliga Mindre vanliga	Vanliga Mindre vanliga	Vanliga Mindre vanliga

Organsystem	Indikation		
	Akut diarré (n = 2 755)	Kronisk diarré (n = 321)	Akut + kronisk diarré och erfarenhet efter marknadsföring
Smärta i övre delen av buken, kräkningar Dyspepsi Tarmobstruktion ^a (inkluderande paralytisk tarmobstruktion), megakolon ^a (inkluderande toxisk megakolon ^b), glossodyn ^{a,c} Uppspänd buk Akut pankreatit	Mindre vanliga Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad Utslag Bullösa hudutslag ^a (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme), angioödem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a	Mindre vanliga		Mindre vanliga Sällsynta
Njurar och urinvägar Urinretention ^a			Sällsynta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Trötthet ^a			Sällsynta

a: 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 = 3 683).

b: Se avsnitt 4.4.

c: Rapporterat för munsönderfallande tablett enbart.

Biverkningar i kliniska prövningar angivna utan frekvens blev inte observerade eller värderade som biverkning för denna indikation.

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. Generellt var biverkningsprofilen för denna patientpopulation liknande den som sågs i kliniska prövningar av loperamidhydroklorid hos vuxna och barn ≥ 12 år.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Vid överdosering (inkluderande relativ överdosering orsakad av nedsatt leverfunktion) kan CNS-

depression (stupor, koordinationsstörningar, somnolens, mios, ökad muskeltonus, andningsdepression), urinretention och tarmobstruktion förekomma. Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

Hos personer som har överdoserat loperamid har hjärtbiverkningar såsom förlängt QT-intervall och QRS-komplex, torsades de pointes, andra svåra ventrikulärytmier, hjärtstillestånd och synkope observerats (se avsnitt 4.4). Fall med dödlig utgång har också rapporterats. Överdoserering kan avslöja befintligt Brugadas syndrom.

Behandling

Vid överdosering skall EKG-övervakning påbörjas för att upptäcka eventuell förlängning av QT-intervallet.

Behandling av överdosering är symptomatisk och understödande. Om patienten inte har kräcks skall magsköljning utföras före administrering av medicinskt kol. Administrering av medicinskt kol inom tre timmar efter intag av Imodium resulterar sannolikt i minskad absorption av substansen.

Om CNS-symptom på överdosering uppträder kan naloxon ges som antidot. Eftersom Imodium verkar längre än naloxon (1–3 timmar) kan behandlingen med naloxon behöva upprepas. Patienten skall därför övervakas noggrant under minst 48 timmar för att upptäcka eventuell CNS-depression.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel, ATC-kod: A07DA03

Loperamid binder till opiatreceptorer i tarmväggen och hämmar därmed frisättningen av acetykolin och prostaglandiner. Därigenom minskar peristaltiken och passagetiden i tarmen förlängs. Loperamid ökar analsfinktertonus och minskar därmed faeesträngningar och faecesinkontinens.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Merparten av intaget loperamid absorberas från tarmen, men som ett resultat av signifikant förstapassagemetabolism är den systemiska biotillgängligheten endast ca 0,3 %. De olika beredningsformerna för loperamidhydroklorid (hård och mjuk kapsel, dragerad och odragerad tablett, tuggtablett och munsönderfallande tablett, oral lösning) är bioekvivalenta med avseende på absorptions hastigheten för loperamid och mängden absorberat loperamid.

Distribution

Studier av distribution i råttor visar hög affinitet för loperamid 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 metaboliseras, konjugeras och utsöndras huvudsakligen via gallan. Loperamid metaboliseras huvudsakligen med oxidativ N-demetylering via CYP3A4 och CYP2C8. Baserat på denna väldigt höga förstapassageeffekt är plasmakoncentrationen av oförändrat läkemedel extremt låg.

Eliminering

Halveringstiden för loperamid i människa är ca 11 timmar (intervall 9–14 timmar). Metaboliter och oförändrad loperamid utsöndras huvudsakligen via faeces.

Pediatrik population

Farmakokinetiska studier har inte utförts på pediatrika patienter. De farmakokinetiska egenskaperna för loperamid och interaktioner med andra läkemedel antas vara liknande som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 12 månader och 18 månader långa toxicitetsstudier på hundar och råttor orsakade loperamid inga andra toxiska effekter än minskad kroppsvikt eller minskad viktökning och foderkonsumtion vid dagliga doser om 5 mg/kg/dygn (8 gånger maximal human dos, 16 mg/50 kg/dygn) och 40 mg/kg/dygn (20 gånger maximal human dos). I dessa studier var den högsta dosen som inte gav skadliga effekter (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 0,3 mg/kg/dygn (~ 0,5 gånger maximal human dos) och 2,5 mg/kg/dygn (~ 1,3 gånger maximal human dos) hos hundar respektive råttor.

Resultat från studier som utförts *in vivo* och *in vitro* tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. Karcinogenicitet har inte påvisats. I fertilitetsstudier ledde mycket höga doser av loperamid (40 mg/kg/dag – 20 gånger maximal human dos) till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor till följd av modertoxiska effekter. Lägre NOAEL-doser (≥ 10 mg/kg – 5 gånger maximal human dos) hade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- och postnatal utveckling.

Icke-klinisk utvärdering *in vitro* och *in vivo* av loperamid visar inte på några signifikanta elektrofysiologiska hjärteffekter inom det behandlingsrelevanta koncentrationsintervallet eller vid signifikanta 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Mannitol
Aspartam
Natriumvätekarbonat
Mintarom (som innehåller maltodextrin, bensylalkohol, etanol och spår av sulfid).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2, 4, 6, 12, 18 och 24 tabletter. Papper/PET/aluminium/PVC/polyamid-blisterförpackning (vik upp foliekanten och dra av folien).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

McNeil, a division of Janssen-Cilag Oy
PB 15
02621 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21710

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.6.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 17.1.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.3.2022