

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imocur 2 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 100 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valmisteen kuvaus. Kova liivatekapseli: koko 4, 14 mm x 5,2 mm, kansi tummanvihreä, himmeä, merkintä "LOPERA-MIDE 2" valkoisella, runko himmeä, malvanvärinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti epäspesifinen ja krooninen ripuli. Ärtävän suolen oireyhtymään liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla. Ileostomiapotilaat, joilla ulosteiden päivittäinen määrä on liian suuri.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Akuutti ripuli

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

Krooninen ripuli

Aloitusannos on 2 kapselia (4 mg) vuorokaudessa ja annos sovitetaan yksilöllisesti, kunnes hoitovaste on saavutettu. Hoitovaste saavutetaan yleensä ylläpitoannoksella 1–6 kapselia (2–12 mg) vuorokaudessa. Vuorokausiannos voidaan antaa yhtenä tai useampana eränä. 8 kapselin (16 mg) enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää. Ellei tällä annoksella saavuteta hoitovastetta 10 vuorokaudessa, Imocur-hoito on syytä lopettaa.

6–12-vuotiaat (yli 20 kg) lapset

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

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

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

Lapsen paino kiloissa (kg)	Suurin sallittu vuorokausiannos
20-27 kg	3 kapselia
27-34 kg	4 kapselia
34-40 kg	5 kapselia
40-47 kg	6 kapselia
47-54 kg	8 kapselia

Alle 12-vuotiaat lapset

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille on rajoitetusti saatavilla (ks. kohta 4.8).

Aikuiset (yli 18-vuotiaat)

Ärtyvän suolen oireyhtymään liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla:

Aloitusannos on 2 kapselia (4 mg), minkä jälkeen 1 kapseli (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Kuuden kapselin (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, ilmaantuu uusia oireita, jos oireet muuttuvat tai jos tiheästi uusiutuvia ripulijaksoja esiintyy yli kahden viikon ajan. 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

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Vaikka maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja, loperamidihydrokloridia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle vähentyneen ensikierron metabolian vuoksi (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Kapselit otetaan nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Imocur-kapselit eivät sovellu alle 6-vuotiaiden (alle 20 kg) lasten hoitoon.

Imocur-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

Loperamidia ei yleensä saa käyttää tilanteissa, joissa suolen peristaltiikan estoa on vältettävä mahdollisen vakavan jälkitaudin, kuten ileuksen, megakoolonin ja toksisen megakoolonin riskin vuoksi. Loperamidihoido on välittömästi lopetettava, jos ilmenee ummetusta, vatsan turvotusta tai viitteitä ileuksen kehittymisestä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa loperamidi voi peittää oireet sairauden akuutista pahenemisesta. Ripulin hoito loperamidihydrokloridilla on pelkästään oireenmukaista. Aina kun ripulin taustalla oleva sairaus voidaan selvittää, potilaalle on annettava siihen soveltuvaa hoitoa.

Ripulipotilailla, etenkin lapsilla, saattaa ilmetä kuivumista ja elektrolyytitasapainon häiriöitä, joten on tärkeää huolehtia asianmukaisesta neste- ja elektrolyyttikorvaushoidosta.

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

E 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.

Imocur-hoito on lopetettava, jos ilmenee merkkejä ummetuksesta tai riittämättömästä peristaltiikasta.

Imocurilla hoidetuilla AIDS-potilailla loperamidin anto on lopetettava heti, kun ilmenee merkkejä vatsan turvotuksesta. Yksittäisissä tapauksissa loperamidihydrokloridilla hoidetuilla AIDS-potilailla on raportoitu ummetusta, johon liittyy suurentunut toksisen megakoolonin riski, bakteerien ja virusten aiheuttaman koliitin yhteydessä.

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille on rajoitetusti saatavilla (ks. kohta 4.8).

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.

Varovaisuutta on noudatettava yhdistettäessä loperamidi P-glykoproteiinia estäviin lääkeaineisiin (kinidiini, ritonaviiri, siklosporiini, verapamiili sekä tietyt makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini ja klaritromysiini) (ks. kohta 4.5).

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

Imocur-kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kolestyramiini saattaa vähentää loperamidin imeytymistä. Sen vuoksi lääkkeiden antovälin tulisi olla vähintään 2 tuntia.

Ei-kliniiset tulokset ovat osoittaneet, että loperamidi on kuljetusproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinia on mm. veri-aivoesteessä. Samanaikainen loperamidin (16 mg kerta-annoksena) ja P-glykoproteiinin estäjien kinidiinin tai ritonaviirin anto aiheutti 2–3-kertaisen lisäyksen loperamidin plasmapitoisuuksiin. Teoriassa on mahdollista, että myös jakaantuminen keskushermostoon lisääntyy. Tämän farmakokineettisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei täysin tunneta, kun loperamidia annetaan suositeltuina annoksina (2 mg, maksimivuorokausiannos korkeintaan 16 mg), mutta riskiä keskushermoston alentuneelle hiilidioksidiherkyydelle ja siten vaikutusta hengitykseen ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on noudatettava yhdistettäessä suuri loperamidiannos P-glykoproteiinia estäviin lääkeaineisiin, kuten kinidiiniin, ritonaviiriin, siklosporiiniin, verapamiliiniin sekä tiettyihin makrolidiantibiootteihin, esim. erytromysiiniin ja klaritromysiiniin. Annoksen muuttamista on harkittava (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen loperamidin (4 mg kerta-annoksena) ja CYP3A4- sekä P-glykoproteiinin estäjän itrakonatsolin anto aiheutti 3–4-kertaisen lisäyksen loperamidin plasmapitoisuuksiin. Samassa tutkimuksessa CYP2C8-estäjän gemfibrotsiilin samanaikainen anto aiheutti kaksinkertaisen lisäyksen loperamidin plasmapitoisuuksiin. Itrakonatsolin ja gemfibrotsiilin yhdistelmä aiheutti 4-kertaisen lisäyksen loperamidin huippupitoisuuteen plasmassa ja 13-kertaisen lisäyksen plasman kokonaisaltistukseen. Psykomotorisissa testeissä (subjektiivinen uneliaisuus sekä Digit Symbol Substitution Test) näihin muutoksiin ei havaittu liittyvän keskushermostovaikutuksia.

Samanaikainen loperamidin (16 mg kerta-annoksena) ja CYP3A4- sekä P-glykoproteiinin estäjän ketokonatsolin anto aiheutti 5-kertaisen lisäyksen loperamidin plasmapitoisuuksiin. Pupillometriassa tähän muutokseen ei havaittu liittyvän farmakodynaamisten vaikutusten voimistumista.

Samanaikainen desmopressiinihoito aiheutti 3-kertaisen lisäyksen desmopressiinin plasmapitoisuuksiin, mikä oletettavasti selittyy maha-suolikanavan liiketoiminnan hidastumisella.

On odotettavissa, että farmakologisilta ominaisuuksiltaan samankaltaiset lääkeaineet saattavat voimistaa loperamidin vaikutuksia ja maha-suolikanavan läpikulkua nopeuttavat lääkeaineet saattavat vähentää sen vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kokemusta kliinisestä käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallisesti. Vaikka loperamidihydrokloridilla ei ole havaittu teratogeenisiä tai alkiotoksisia vaikutuksia, odotettu terapeutinen hyöty on punnittava mahdollisiin riskeihin nähden ennen kuin loperamidihydrokloridia annetaan raskauden aikana, erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Pieniä määriä loperamidia voi erittyä äidinmaitoon. Tästä syystä loperamidia ei suositella imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ripulia sairastavilla potilailla voi esiintyä väsymystä, huimausta tai uneliaisuutta loperamidihoidon aikana. Tästä syystä autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 3076 aikuisella ja 12-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla lapsella, jotka osallistuivat 31 kontrolloituun ja ei-kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, joissa tutkittiin loperamidihydrokloridin käyttöä ripulin hoitoon. Näistä tutkimuksista 26 käsitteli akuuttia ripulia (N=2755) ja 5 kroonista ripulia (N=321).

Loperamidihydrokloridin akuuttia ripulia käsitelleissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys vähintään 1 %) olivat ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %) ja pahoinvointi (1,1 %). Kroonista ripulia käsitelleissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys vähintään 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 ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Käyttöaihe		
	Akuutti ripuli (N=2755)	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	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
Heitehuimaus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Uneliaisuus ^a			Melko harvinainen

Tajunnanmenetys ^a , stupor, alentunut tajunnantaso ^a , hypertonia ^a , koordinaation poikkeavuus ^a			Harvinainen
Silmät			
Mioosi ^a			Harvinainen
Ruoansulatuselimistö			
Ummetus, pahoinvointi, ilmavaivat	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vatsakipu, vatsavaivat, suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ylävatsakipu, oksentelu	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Ruoansulatushäiriö		Melko harvinainen	Melko harvinainen
Suolentukkeuma ^a (mukaan lukien paralyttinen suolentukkeuma), megakoolon ^a (mukaan lukien toksinen megakoolon ^b), kielikipu ^{a,c}			Harvinainen
Vatsan pingottuminen	Harvinainen		Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos			
Ihottuma	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos			
Rakkulainen ihottuma ^a (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme), angioedeema ^a , nokkosihottuma ^a , kutina ^a			Harvinainen
Munaiset ja virtsatiet			
Virtsaumpi ^a			Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsymys ^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 = 3683).

b: Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

c: Ilmoitettu vain suussa hajoavalla tabletilla.

Sellaisten kliinissä 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Toksisuus:

1–2 mg vuorokaudessa 1–6 kuukauden ikäisille vauvoille aiheutti vakavia tai erittäin vakavia myrkytyksiä. 10 mg 4 kuukauden ikäiselle vauvalle aiheutti hyvin vakavan myrkytyksen. 3 mg jaettuna 16 tunnin ajalle aiheutti kohtalaisen myrkytyksen 4-vuotiaalle, kun taas 1 mg 1 1/2-vuotiaalle samoin kuin enintään 12 mg 2-vuotiaalle (jolle tehtiin mahahuutelu) aiheutti lievän myrkytyksen. 26 mg aikuiselle ei aiheuttanut mahahuutelun jälkeen mitään oireita.

Oireet:

Yliannostustapauksissa saattaa esiintyä (mukaan lukien maksan toimintahäiriöstä johtuva suhteellinen yliannostus) keskushermostoperäistä depressiota (stupor, koordinaatiohäiriöt, uneliaisuus, mioosi, kohonnut lihastonus, hengityslama), virtsaumpea ja ileusta. Lapset saattavat olla herkempiä lääkkeen keskushermostovaikutuksille.

Hoito:

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

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Jos potilas ei ole oksentanut, mahahuutelu on tehtävä ennen lääkehiilen antamista. Lääkehiiliseos kolmen tunnin kuluessa Imocur-valmisteen oton jälkeen todennäköisesti vähentää aineen imeytymistä.

Jos yliannostusoireita esiintyy, antidootina voidaan antaa naloksonia. Koska loperamidin vaikutusaika on pidempi kuin naloksonin (1–3 tuntia), voi olla tarpeen antaa naloksonia toistamiseen. Potilaan tilaa pitää seurata huolellisesti vähintään 48 tunnin ajan mahdollisen keskushermostolaman varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Loperamidi sitoutuu μ -opiaattireseptoreihin suolen seinämässä ja muuttaa suolen lihaskerrosten välissä olevaan hermopunokseen liittyvien neuronien aktiiviteettia. Seurauksena on sileiden pitkittäis- ja rengaslihasten supistumisen estyminen ja suoliston peristaltiikan hidastuminen. Suolen sisällön eteenpäin siirtymiseen tarvittava aika pitenee. Loperamidi lisää myös peräaukon sulkijalihasten tonusta sekä estää elektrolyyttien ja veden erittymistä suolesta. Loperamidilla ei ole vaikutusta suoliston mikrobiflooraan. Vaikka loperamidi sitoutuukin opiaattireseptoreihin, sillä ei ole analgeettista tehoa. Se toimii asetyylikoliinin tai vasoaktiivisen intestinaalisen peptidin (VIP) antagonistina, joskin vaikutus on välillinen.

Koska loperamidi hidastaa suolen peristaltiikkaa, estyy paineen, prostaglandiinien, rasvahappojohdannaisien ja muiden tekijöiden sileiden lihasten supistumista stimuloiva vaikutus. Ripulille tyypillinen suolen nopeutunut toiminta hidastuu.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti annetusta loperamidiannoksesta imeytyy yli 65 %, loput alle 35 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena ulosteen mukana. Huippupitoisuus (2–3 mikrog/l) saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua. Syy alhaisiin pitoisuuksiin plasmassa johtuu loperamidin joutumisesta voimakkaaseen alkureitin metaboliaan suolen seinämässä ja maksassa.

Jakautuminen

Loperamidi jakautuu pääasiallisesti maksaan ja munuaisiin. Ihmisellä laskimonsisäisen annon jälkeen loperamidi konsentroituu vähitellen ohutsuoleen. Aivoista on todettu häviävän pieniä loperamidipitoisuuksia. Loperamidi sitoutuu n. 96 %:sti plasman proteiineihin. Korrelaatiota loperamidin plasmapitoisuuksien ja vasteen välillä ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Loperamidi metaboloituu pääasiallisesti kahta tietä, demetylaation ja oksidatiivisen N-alkylaation kautta. Demetylaatioissa syntyneet metaboliitit I ja II ovat farmakologisesti aktiivisia, mutta eivät yhtä tehokkaita kuin loperamidi. Oksidatiivisessa N-alkylaatioissa muodostuva metaboliitti III on inaktiivinen.

Eliminaatio

Loperamidi eliminoituu vähäisessä määrin muuttumattomana virtsaan (0,6–1,4 % annoksesta). Rotilla tehdyn tutkimuksen perusteella lähes 60 % käytetystä loperamidiannoksesta eliminoituu sapen kautta ja 15–23 % on todettavissa ulosteesta. Loperamidi joutuu enterohepaattiseen kiertoon ja sitä on todettavissa ulosteesta vielä 3 vrk:n kuluttua lääkkeen annosta. Loperamidin puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia. Pieniä määriä loperamidia on todettavissa rintamaidossa. Maksan vajaatoiminnassa lääkkeen pitoisuudet plasmassa saattavat kohota.

Pediatriset 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 pienin 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 postnataalisesta kehityksestä.

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

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori:

Liivate
Kinoliinikeltainen (E104)
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Erytrosiini (E127)
Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste (White OPACODE S-1-7085):

Shellakka
Titaanidioksidi (E171)
Isopropyylialkoholi
Ammoniumhydroksidi 28 %
N-butyylialkoholi
Propyleeniglykoli
Simetikoni

Painomuste (TekPrint SB-0007P white Ink):

Shellakka
Dehydratoitu alkoholi
Isopropyylialkoholi
Butyylialkoholi
Propyleeniglykoli

Natriumhydroksidi
Povidoni
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vihreät PVC/alumiinifolio-läpipainopakkaukset: 8 ja 16 kapselia (ilman lääkemääräystä) sekä sinettisulkimella varustettu polypropyleenipurkki: 30 kapselia (lääkemääräyksellä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033, 104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12501

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.7.2019

