

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

Yksi kapseli sisältää 100 mg laktoosimonohydraattia.

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 (IBS) liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla. Ileostomiapotilailla ulosteiden määrän vähentäminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Akuutti ripuli

Aloitussannos 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

Aloitussannos 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 (IBS) 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, jos 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 pidä 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. Loperamidihoito 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 soveltuva 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.

Eriyiset 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.

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 pidä ylittää suositeltua annosta ja/tai suositeltua hoidon kestoa.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden kaksin- tai kolminkertaistumisen. Tämän P-glykoproteiinin estäjien ja suositelluilla annoksilla käytetyn loperamidin välillä havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä tiedetään.

Loperamidin 4 mg:n kerta-annos samanaikaisesti itraconatsolin (CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjä) kanssa aiheutti plasman loperamidipitoisuuden kolmin- tai nelinkertaistumisen. Samassa tutkimuksessa CYP2C8:n estäjä gemfibrotsiili suurensi loperamidin pitoisuuden noin kaksinkertaiseksi. Itraconatsolin 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

Kokemusta kliinisestä käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallisesti. Vaikka loperamidihydrokloridilla ei ole havaittu teratogeenisia 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 rintamaitoon. Loperamidihydrokloridia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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
Akuutti haimatulehdus			Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Rakkulainen ihottuma ^a (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme), angioedeema ^a , nokkosihottuma ^a , kutina ^a			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 = 3683).

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.

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-haittasapainon 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 pyörtyilyä (ks. kohta 4.4). Myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Yliannostus saattaa paljastaa olemassa olevan Brugadan oireyhtymän.

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, mahahuuhtelu on tehtävä ennen lääkehiilen antamista. Lääkehiiliseos kolmen tunnin kuluessa Imocur-valmisteen oton jälkeen todennäköisesti vähentää aineen imeytymistä.

Jos yliannostusoireita esiintyy, antidoottina 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 suolen opiaattireseptoreihin, jolloin se estää asetyylikoliinin ja prostaglandiinien vapautumista hidastaen peristaltiikkaa ja pidentäen ruokasulan läpikulkuaikaa suolistossa. Loperamidi lisää peräaukon sulkijalihaksen tonusta ja vähentää siten inkontinenssia ja ulostamispakkoa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suurin osa suun kautta otetusta loperamidista imeytyy suolesta, mutta merkittävästä ensikierron metaboliasta johtuen systeeminen hyötyosuus on vain noin 0,3 %. Loperamidihydrokloridin eri lääke muodot (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.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatriisilla potilailla. Loperamidin farmakokineettisen käyttäytymisen ja lääkeaineiden yhteisvaikutusten loperamidin kanssa oletetaan olevan vastaväliaiset 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 perin ja postnataaliseen kehitykseen.

Loperamidin ei-kliinisen *in vitro*- ja *in vivo* -arviointin 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

12.7.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imocur 2 mg hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 2 mg loperamidhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

En kapsel innehåller 100 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Läkemedelsbeskrivning. Hård gelatinkapsel: storlek 4, 14 mm x 5,2 mm, överdelen är mörkgrön, matt och med ”LOPERA-MIDE 2” med vit text och underdelen är matt och malvafärgad.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut ospecifik och kronisk diarré. Symtomatisk behandling av akuta episoder av diarré vid colon irritabile (IBS) hos vuxna. För att minska mängden avföring hos ileostomipatienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år

Akut diarré

Behandlingen inleds med 2 kapslar (4 mg), därefter 1 kapsel (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré, högst 8 kapslar (16 mg) per dygn. Vid uteblivet terapieresultat på akut diarré efter 48 timmar, bör behandlingen avbrytas.

Kronisk diarré

Behandlingen inleds med 2 kapslar (4 mg) och doseringen anpassas individuellt tills terapieresultat uppnås. Terapieresultat uppnås oftast med en underhållsdos på 1–6 kapslar (2–12 mg) per dygn. Dygnsdosen kan ges som engångsdos eller som flera doser. Dygnsdosen ska ej överskrida 8 kapslar (16 mg). Om terapieresultat ej uppnås på 10 dygn med denna dos ska Imocur avbrytas.

Barn i åldern 6–12 år (över 20 kg)

Behandling av akut diarré inleds med 1 kapsel (2 mg), därefter 1 kapsel efter varje avföringstillfälle med diarré. Vid uteblivet terapivar på akut diarré efter 48 timmar ska behandlingen avbrytas.

Behandling av kronisk diarré inleds med 1 kapsel (2 mg) dagligen och doseringen anpassas individuellt tills terapivar uppnås. Terapisvar uppnås oftast med en underhållsdos på 1–6 kapslar (2–12 mg) per dygn.

Maximal dos hos barn är 3 kapslar/20kg/dygn, men dosen får ej överstiga 8 kapslar (16 mg) per dygn. Imocur 2 mg kapslar är ej lämpliga för behandling av barn under 6 år. Till barn under 12 år endast enligt läkarordination.

Barnets vikt i kilo (kg)	Högsta tillåtna dygnsdos
20–27 kg	3 kapslar
27–34 kg	4 kapslar
34–40 kg	5 kapslar
40–47 kg	6 kapslar
47–54 kg	8 kapslar

Barn under 12 år

Det finns begränsade data tillgängliga avseende behandling av barn under 12 år (se avsnitt 4.8).

Vuxna (över 18 år)

Symtomatisk behandling av akuta episoder av diarré vid colon irritabile (IBS) hos vuxna:

Behandlingen inleds med 2 kapslar (4 mg), därefter 1 kapsel (2 mg) efter varje avföringstillfälle med diarré. Dygnsdosen ska ej överskrida 6 kapslar (12 mg).

Vid uteblivet terapivar på akut diarré efter 48 timmar ska behandlingen avbrytas. Patienten ska instrueras att på nytt uppsöka läkarvård om symtomen inte lindras eller om symtomen förvärras, om det uppstår nya symtom, om symtomen förändras eller om diarréepisoderna återkommer tätt i över två veckors tid. Vid betydligt lindrad diarré efter 48 timmars användning (terapisvar uppnås) men kvarvarande diarrésymtom samt vid nya diarréepisoder efter initial läkning kan läkemedlet användas i högst 2 veckor.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Trots att inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion ska loperamidhydroklorid användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Kapslarna ska tas med vätska.

4.3 Kontraindikationer

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

Imocur-kapslar är ej lämpliga för behandling av barn under 6 år (under 20 kg).

Imocur ska inte användas som förstahandsterapi:

- vid akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen och hög feber
- vid akut ulcerös kolit
- vid bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer (såsom salmonella, shigella och campylobacter)
- vid pseudomembranös kolit till följd av behandling med antibiotika med brett spektrum.

Loperamid ska vanligtvis inte användas när hämning av peristaltiken ska undvikas på grund av risk för betydande sequela, inklusive ileus, megakolon och toxisk megakolon. Loperamid ska sättas ut direkt om förstoppning, uppspänd buk eller tecken på ileus utvecklas.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar kan loperamid dölja symtomen vid akut försämring. Behandling av diarré med loperamidhydroklorid är endast symtomatisk. Kausal behandling ska alltid ges när den underliggande sjukdomen kan fastställas.

Dehydrering och elektrolytrubbningar kan uppträda hos patienter med diarré, särskilt hos barn. Det är därför viktigt att vara uppmärksam på lämplig vätske- och elektrolytsubstitution.

Vid uteblivet terapisvar på akut diarré efter 48 timmar ska behandlingen avbrytas och patienten uppmanas uppsöka läkarvård.

Särskilda anvisningar för patienter med colon irritabile (IBS): Etiologisk utredning krävs vid recidiverande eller förändrade symtom på colon irritabile eller tillhörande viktninskning eller förstoppning efter ett långt uppehåll hos patienter över 40 år. Läkemedlet ska inte användas vid svår förstoppning. Om symtomen förvärras, förändras eller utökas med nya symtom eller om diarréepisoderna återkomma tätt ska patienten uppmanas uppsöka läkarvård på nytt.

Imocur ska avbrytas vid tecken på förstoppning eller bristande peristaltik.

Hos patienter med AIDS som behandlas med loperamid ska behandlingen avbrytas vid första tecken på uppspänd buk. Enstaka fall av förstoppning med ökad risk för toxisk megakolon har rapporterats hos AIDS-patienter med infektiös kolit orsakad av både virus och bakterier som behandlats med loperamidhydroklorid.

Det finns begränsade data tillgängliga avseende behandling av barn under 12 år (se avsnitt 4.8).

Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Trots detta ska läkemedlet användas med försiktighet hos dessa patienter p.g.a. reducerad första passagemetabolism. Detta läkemedel måste användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom det kan resultera i en relativ överdosering med CNS-toxicitet som följd.

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 ska inte överskrida den rekommenderade dosen och/eller den rekommenderade behandlingstiden.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

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. I samma prövning ökade en CYP2C8-hämmare, gemfibrozil, loperamids plasmakoncentration 2 gånger. 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 plasmaexponeringen. Dessa ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (subjektiv dåsighet 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 förstärka effekten av loperamid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala passagen kan minska effekten av loperamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Trots att det inte har observerats några indikationer att loperamidhydroklorid innehar teratogena eller embryotoxiska egenskaper ska de förväntade terapeutiska fördelarna vägas mot de potentiella riskerna innan loperamidhydroklorid ges under graviditet, speciellt under första trimestern.

Amning

Små mängder loperamid kan passera över i modersmjölk. Användning av loperamidhydroklorid rekommenderas inte under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trötthet, yrsel och dåsighet kan förekomma hos diarrépatienter vid behandling med loperamid. Därför krävs försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Vuxna och barn över 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 i kliniska prövningar (vid akut eller kronisk diarré eller båda) och biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion. Biverkningarna visas i tabellen enligt följande frekvenskategorier: 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 1. Biverkningar

Organklass	Terapeutisk indikation		
	Akut diarré (N=2 755)	Kronisk diarré (N=321)	Akut + kronisk diarré och användning efter marknadsintroduktion
Immunsystemet			
Överkänslighetsreaktion ^a , anafylaktisk reaktion (inklusive anafylaktisk chock) ^a , anafylaktoid reaktion ^a			Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Vertigo	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Sömnighet ^a			Mindre vanliga
Förlust av medvetandet ^a , stupor, medvetandesänkning ^a , hypertoni ^a , koordinationssvårigheter ^a			Sällsynta
Ögon			

Mios ^a			Sällsynta
Mag-tarmkanalen			
Förstoppning, illamående, flatulens	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Buksmärtor, obehag i buken, muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Buksmärtor i övre buken, kräkningar	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Dyspepsi		Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ileus ^a (inklusive paralytisk ileus), megakolon ^a (inklusive toxisk megakolon ^b), glossodyn ^{a,c}			Sällsynta
Uppspänd buk	Sällsynta		Sällsynta
Akut pankreatit			Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			
Hudutslag	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Bullösa hudutslag ^a (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erythema multiforme) angioödem ^a , urtikaria ^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 marknadsintroduktion av loperamidhydroklorid. Eftersom processen för att bestämma biverkningar efter marknadsintroduktion inte skiljer mellan kroniska och akuta indikationer eller vuxna och barn 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 biverkan för denna indikation.

Pediatrisk 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

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

Symtom:

Vid överdosering (inklusive relativ överdosering orsakad av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, muskelhypertoni och andningsdepression), urinretention och ileus förekomma. Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

Behandling:

Vid överdosering krävs EKG-övervakning av eventuellt förlängt QT-intervall.

Symtomatisk och stödgivande behandling ges vid överdosering. Om patienten inte har kräpts ska ventrikeltömning ske innan medicinskt kol ges. Administrering av medicinskt kol inom tre timmar från intag av Imocur minskar sannolikt absorptionen av Imocur.

Vid symptom på överdosering kan naloxon ges som antidot. Eftersom loperamid verkar längre än naloxon (1–3 timmar) kan det vara nödvändigt med upprepade behandlingar med naloxon. Patienten ska övervakas noggrant i minst 48 timmar för att upptäcka möjlig CNS-depression.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tarmpropulsionsdämpande 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 faeceträngningar och faecesinkontinens.

I en dubbelblind randomiserad klinisk prövning 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.

Pediatrisk population

Det har inte utförts några farmakokinetiska prövningar på pediatriska patienter. Loperamid antas ha liknande farmakokinetik och läkemedelsinteraktioner hos barn som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 12 och 18 månader långa toxicitetsprövningar på hund och råtta sågs loperamid inte medföra några andra toxiska effekter än viktökning eller viktökning och minskat födointag med en daglig dos på 5 mg/kg/dygn (8 gånger den maximala humana dosen, 16 mg/50 kg/dygn) respektive 40 mg/kg/dygn (20 gånger den maximala humana dosen). I dessa prövningar var den högsta dosen vid vilken inga biverkningar observerades (No Observed Adverse Effect level, NOAEL) hos hund 0,3 mg/kg/dygn (0,5 gånger den maximala humana dosen) och hos råtta 2,5 mg/kg/dygn (ca 1,3 gånger den maximala humana dosen).

In vivo- och *in vitro*-prövningar tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. Det finns inga bevis på karcinogenicitet. Mycket höga doser (40 mg/kg/dag – 20 ggr högre än human dos) av loperamid som givits i reproduktionsprövningar ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råtta vid modertoxiska doser. Lägre NOAEL-doser (≥ 10 mg/kg – 5 ggr högre än human dos baserat) visade ingen effekt på moderns eller fostrets hälsa och påverkade inte peri- eller postnatal utveckling.

Toxikologisk utvärdering *in vitro* och *in vivo* av loperamid visar inte på några signifikanta elektrofysiologiska hjärteffekter inom det behandlingsrelevanta koncentrationsintervallet eller vid mycket höga multipler av detta intervall (upp till 47 gånger). Vid extremt höga koncentrationer i samband med överdosering (se avsnitt 4.4) har loperamid elektrofysiologiska hjärteffekter bestående av hämning av kalium- (hERG) och natriumströmmar samt arytmier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Magnesiumstearat

Kapseldragering:
Gelatin
Kinolingult (E104)
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)
Erytrosin (E127)
Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg (White OPACODE S-1-7085):
Schellack
Titandioxid (E171)
Isopropylalkohol
Ammoniumhydroxid 28 %
N-butylalkohol
Propylenglykol
Simetikon

Tryckfärg (TekPrint SB-0007P white Ink):
Schellack
Dehydrerad alkohol
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid under 25 °C.
Blisterförpackning: Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.
Burk: Förvaras i väl tillsluten burk. Fuktkänsligt.

6.7 Förpackningstyp och innehåll

Gröna blisterkartor av PVC/aluminiumfolie: 8 respektive 16 kapslar (utan förskrivning) samt en förseglad polypropylenburk: 30 kapslar (med förskrivning)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.8 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033, 104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12501

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.6.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 2.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.7.2022