

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imodium Plus 2 mg/125 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia ja simetikonia vastaten 125 mg dimetikonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää alle 0,026 mg bentsyylialkoholia ja alle 4,4 mg maltodekstriiniä (joka sisältää glukoosia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystämätön.

Valkoinen, kapselinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IMO” ja toisella puolella ”2 | 125”.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imodium Plus -tabletteja käytetään aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten akuutin ripulin oireenmukaiseen hoitoon, kun akuuttiin ripuliin liittyy suolistokaasujen kerääntymisestä johtuvia vatsavaivoja, kuten vatsan turvotusta, kouristelua tai ilmavaivoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 18-vuotiaat aikuiset

Alkuannos 2 tablettia ja sen jälkeen yksi tabletti jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Enimmäisannos on 4 tablettia vuorokaudessa enintään 2 päivän ajan.

12–18-vuotiaat

Alkuannos 1 tabletti ja sen jälkeen yksi tabletti jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Enimmäisannos on 4 tablettia vuorokaudessa enintään 2 päivän ajan.

Pediatriiset potilaat

Imodium Plus on kontraindisoitu alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Niele oikea määrä tabletteja kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Alle 12-vuotiaat lapset
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti dysenteria, jolle on ominaista veristen ulosteiden tai korkean kuumeen esiintyminen
- akuutti haavainen koliitti
- laajakirjoisten antibioottien käyttöön liittyvä pseudomembranoottinen koliitti
- invasiivisten organismien, kuten salmonella-, shigella- ja kampylobakteerin, aiheuttama bakteeriperäinen suolitulehdus.

Imodium Plus -tabletteja ei saa käyttää tilanteissa, joissa suolen peristaltiikan estoa tulee välttää mahdollisen vakavan jälkitaudin, kuten suolentukkeuman, megakoolonin ja toksisen megakoolonin riskin vuoksi. Imodium Plus -hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee ummetusta, ileus tai vatsan pingotusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

(Vaikea) ripuli saattaa aiheuttaa neste- ja elektrolyyttivajausta. Asianmukaisesta neste- ja elektrolyyttikorvaushoidosta huolehtiminen on tärkeää.

Ellei kliinisen tilan paranemista havaita 48 tunnin kuluessa, Imodium Plus -hoito on lopetettava. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

AIDS-potilaan ripulin hoito Imodium Plus -valmisteella on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vatsan pingotuksen oireita. Virus- tai bakteeriperäistä koliittia sairastavilla ja loperamidihydrokloridia käyttävillä AIDS-potilailla on yksittäisinä tapauksina ilmoitettu ummetusta, johon on liittynyt lisääntynyt toksisen megakoolonin riski.

Vaikka farmakokineettisiä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä Imodium Plus -valmistetta näiden potilaiden hoitoon, 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. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilailla Imodium Plus -hoito on annettava terveydenhoitohenkilöstön valvonnassa.

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 Brugadan oireyhtymän. Potilaiden ei tule ylittää suositeltua annosta ja/tai suositeltua hoidon kestoa.

Imodium Plus sisältää bentsyylialkoholia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Imodium Plus -valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai potilaille, jotka ovat raskaana tai imettävät, koska näillä potilailla on apuaineen kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 0,00044 mg alkoholia (etanolia) per tabletti. Tämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää maltodekstriiniä, joka sisältää glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 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.

Simetikoni ei imeydy maha-suolikanavasta ja siksi merkityksellisiä yhteisvaikutuksia simetikonin ja muiden lääkkeiden välillä ei odoteta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Heidemällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Turvallisuutta raskauden aikana ihmisillä ei ole vahvistettu, vaikka loperamidilla ja dimetikonilla ei ole eläinkokeissa havaittu teratogeenisiä eikä sikiötoksisia ominaisuuksia. Imodium Plus -

valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei käyttö ole kliinisesti perusteltua.

Imety

Pieniä määriä loperamidia voi erittyä äidinmaitoon. Siksi Imodium Plus -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Imodium Plus -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Väsymystä, huimausta ja uneliaisuutta voi kuitenkin ilmetä käytettäessä loperamidihydrokloridia ripulioireiden hoitoon (ks. kohta 4.8), joten ajettaessa tai käytettäessä koneita on oltava varovainen.

4.8 Haittavaikutukset

Loperamidin ja simetikonin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viidessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 2 040 potilasta. Kaikissa tutkimuksissa tutkittavilla oli akuutti ripuli ja suolistokaasujen aiheuttamia vatsavaivoja ja heille annettiin loperamidin ja simetikonin yhdistelmää purutabletteina. Neljässä tutkimuksessa loperamidin ja simetikonin yhdistelmää verrattiin loperamidiin, simetikoniin ja lumelääkkeeseen ja yhdessä tutkimuksessa loperamidin ja simetikonin yhdistelmän kahta eri lääkemuotoa verrattiin lumelääkkeeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 1\%$) olivat makuhäiriöt (2,6 %) ja pahoinvointi (1,6 %).

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 26 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 2 755 aikuista ja vähintään 12-vuotiasta lasta ja joissa tutkittiin loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoitoon. Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ($> 1\%$) olivat ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %) ja pahoinvointi (1,1 %).

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin myös 5 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 321 potilasta ja joissa tutkittiin loperamidihydrokloridin käyttöä kroonisen ripulin hoitoon. Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $> 1\%$) olivat ilmavaivat (2,8 %), ummetus (2,2 %), heitehuimaus (1,2 %) ja pahoinvointi (1,2 %).

Pediatriset potilaat

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 13 kontrolloidussa ja ei-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 607 iältään 10 päivän – 13 vuoden ikäistä potilasta ja joissa tutkittiin loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoitoon. Ainoa loperamidihydrokloridia saaneilla potilailla ilmoitettu haittavaikutus, jonka esiintyvyys oli $\geq 1\%$, oli oksentelu.

Taulukossa 1 on esitetty loperamidin ja simetikonin yhdistelmän käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. Taulukossa on lisäksi esitetty loperamidihydrokloridin (loperamidin ja simetikonin yhdistelmän ainesosa) käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutusten esiintyvyys perustuu kliinisissä tutkimuksissa loperamidin ja simetikonin yhdistelmällä ja loperamidihydrokloridilla havaittuihin haittavaikutuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu 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	Haittatapahtumat			
	Esiintymistiheys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoire ^a , anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ^a , anafylaktoidinen reaktio ^a	
Hermosto	Päänsärky ^b , makuhäiriö	Uneliaisuus ^a , heitehuimaus ^c	Tajunnanmenety ^a , alentunut tajunnantaso ^a , stupor ^a , hypertonia ^a , koordinaation poikkeavuus ^a	
Silmät			Mioosi ^a	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu, vatsavaivat ^b , ylävatsakipu ^b , oksentelu, ummetus, vatsan pingottuminen ^c , ruoansulatushäiriö ^c , ilmavaivat, suun kuivuminen	Suolentukkeuma ^a (mukaan lukien paralyttinen suolentukkeuma), megakoolon ^a (mukaan lukien toksinen megakoolon ^d)	Akuutti haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma	Rakkulainen ihottuma (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^a , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^a ja erythema multiforme ^a), angioedeema ^a , nokkosihottuma ^a , kutina ^a	
Munuaiset ja virtsatie			Virtsaumpi ^a	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus	Väsymys ^a	

^a: Tämän haitan lisääminen perustuu loperamidihydrokloridin myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä tehtyihin ilmoituksiin. Koska myyntiluvan saamisen jälkeen kerättyjä haittavaikutuksia ei eroteltu käyttöaiheen mukaan kroonisen ja akuutin ripulin tai aikuisten ja lasten hoidon yhteydessä esiintyneisiin haittoihin, esiintymistiheys on arvioitu kaikkien loperamidihydrokloridilla tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella, enintään 12-vuotiailla lapsilla tehdyt tutkimukset mukaan lukien (n = 3 683).

^b: Tämän haitan lisääminen perustuu loperamidihydrokloridilla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyihin haittavaikutusilmoituksiin. Esiintymistiheys on arvioitu loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoitoon selvittäneiden kliinisten tutkimusten perusteella (n = 2 755).

^c: Tämän haitan lisääminen perustuu loperamidin ja simetikonin yhdistelmän myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen. Esiintymistiheys on arvioitu loperamidin ja simetikonin yhdistelmän käyttöä akuutin ripulin hoitoon selvittäneiden kliinisten tutkimusten perusteella (n = 618). Heitehuimausta ja vatsan pingottuneisuutta todettiin haittavaikutuksena myös loperamidihydrokloridilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

^d: Ks. kohta 4.4.

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

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (myös maksan vajaatoiminnasta johtuvan suhteellisen yliannostuksen) yhteydessä voi esiintyä keskushermoston lamaantumista (stuporia, koordinaatiohäiriöitä, uneliaisuutta, mioosia, lihasjänteyden lisääntymistä, hengityksen lamaantumista), suun kuivumista, vatsavaivoja, pahoinvointia ja oksentelua, ummetusta, virtsaumpea sekä suolen lamaantumista.

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

Loperamidia väärinkäyttäneillä, virheellisesti käyttäneillä tai tarkoituksella liian suurilla annoksilla ottaneilla henkilöillä on valmisteiden käytön lopettamisen jälkeen havaittu lopetusoireyhtymää.

Hoito

Jos yliannostusoireita esiintyy, vastalääkkeenä voidaan antaa naloksonia. Koska loperamidin vaikutuksen kesto on pitempi kuin naloksonin (1–3 tuntia), naloksoniannoksen toistaminen saattaa olla tarpeen. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin vähintään 48 tunnin ajan mahdollisen keskushermoston lamaantumisen havaitsemiseksi.

Pediatriset potilaat

Lapset saattavat olla herkempiä keskushermostovaikutuksille kuin aikuiset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta estävät lääkkeet, ATC-koodi: A07D A53

Vaikutusmekanismi

Loperamidihydrokloridi

Loperamidi sitoutuu suolen seinämän opiaattireseptoriin ja vähentää propulsiivista peristaltiikkaa. Tämä pidentää ruokasulan läpikulkua ikä suolistossa ja tehostaa veden ja elektrolyyttien imeytymistä. Loperamidi ei muuta fysiologista mikrobiflooraa. Loperamidi lisää peräaukon sulkijalihaksen tonusta. Imodium Plus ei vaikuta keskushermostoon.

Simetikoni

Simetikoni on inertti pinta-aktiivinen aine ja sillä on vaahdonmuodostusta estäviä ominaisuuksia. Siksi se lievittää ripulin yhteydessä esiintyviä suolistokaasuihin liittyviä oireita.

Simetikoni on nestemäistä dimetikonia, joka on aktivoitu hienojakoisella piidioksidilla silikonin vaahdonmuodostusta estävien ominaisuuksien voimistamiseksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suurin osa suun kautta otetusta loperamidista imeytyy suolesta, mutta merkittävästä ensikierron metaboliasta johtuen systeeminen hyötyosuus on vain noin 0,3 %. Loperamidin ja simetikonin yhdistelmän sisältämä simetikoniainesosa ei imeydy.

Jakautuminen

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset osoittavat, että loperamidilla on voimakas kiinnittymistäipumus suolen seinämään ja erityisesti pitkäislihaskerroksen 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Loperamidin lyhyt- ja pitkäaikaiskäytöstä tehdyt tutkimukset eivät osoittaneet spesifistä toksisuutta. Tutkimusten *in vivo* ja *in vitro* tulokset osoittivat, että loperamidi ei ole genotoksinen. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa erittäin suuret loperamidiannokset (40 mg/kg/vrk – 20-kertainen potilaiden enimmäisannokseen verrattuna, perustuen kehon pinta-alaan) heikensivät rottien fertiilitettä ja vähensivät sikiöiden eloonjääneisyyttä emoon kohdistuneiden toksisten vaikutusten yhteydessä. Pienemmät annokset eivät vaikuttaneet emon eivätkä sikiön terveyteen eivätkä jälkeläisten peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

Loperamidin ei-kliinisen *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.

Simetikoni kuuluu lineaaristen dimetyylipolysiloksaanien ryhmään. Tämän ryhmän aineet ovat olleet laajassa yleisessä ja lääkkeellisessä käytössä useiden vuosien ajan ja niitä pidetään biologisesti inerteinä. Niillä ei katsota olevan toksisia ominaisuuksia, eikä niillä ole tehty spesifisiä toksisuustutkimuksia eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Asesulfaamikalium

Keinotekoinen vanilja-aromi (sisältää propyleeniglykolia, maltodekstriiniä, etanolia ja bentsyylialkoholia)

Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)

Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (tabletti painetaan folion läpi): polyklooritrifluorietyyleeni-/PVC-kalvo, kuumasaumattu päällyste ja alumiinifolio.

tai

Läpipainopakkaus (taivutetaan ja avataan repäisemällä): polyklooritrifluorietyyleeni-/PVC-kalvo, kuumasaumattu päällyste ja alumiinifolio/polyeteenitereftalaatti (PET)/paperi.

Pakkauskoot: 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 ja 20 tablettia (pakkaukset sisältävät 2, 4, 5 tai 6 tabletin läpipainoliuskkoja).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

McNeil / JNTL Consumer Health (Finland) Oy

PL 90

02601 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23.3.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imodium Plus 2 mg/125 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller loperamidhydroklorid 2 mg och simetikon motsvarande 125 mg dimetikon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller mindre än 0,026 mg bensylalkohol och mindre än 4,4 mg maltodextrin (som innehåller glukos)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, odragerad.

Vita, kapselformade tabletter märkta med ”IMO” på ena sidan, den andra sidan är märkt med ”2 | 125”.

Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imodium Plus är indicerat för symptomatisk behandling av akut diarré hos vuxna och barn över 12 år när den akuta diarrén är förenad med obehagskänsla i buken till följd av gasbildning, inkluderande uppkördhet, kramper och väderspänning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna över 18 år

2 tabletter initialt, därefter en tablett efter varje lös avföring. Den maximala dosen är 4 tabletter per dag i högst 2 dagar.

Ungdom 12–18 år

En tablett initialt, därefter en tablett efter varje lös avföring. Den maximala dosen är 4 tabletter per dag i högst 2 dagar.

Pediatrisk population

Imodium Plus är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

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 Plus ges med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad förstapassagemetabolism (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Svälj rätt antal tabletter hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Barn under 12 år
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut dysenteri karakteriserad av blod i avföringen eller hög feber
- akut ulcerös kolit
- patienter med pseudomembranös kolit till följd av behandling med bredspektrumantibiotika
- bakteriell enterokolit orsakad av invasiva organismer, inklusive Salmonella, Shigella och Campylobacter.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Dehydrering och elektrolytrubbningar kan uppträda hos patienter med (svår) diarré. Det är viktigt att vara uppmärksam på lämplig vätske- och elektrolytsubstitution.

Om ingen klinisk förbättring kan iakttas inom 48 timmar skall Imodium Plus sättas ut. Patienten skall rekommenderas att kontakta läkare.

Hos patienter med AIDS som behandlas med Imodium Plus 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 förstoppning med en ökad risk för toxisk megakolon rapporterats.

Trots att farmakokinetiska data saknas för patienter med nedsatt leverfunktion, skall Imodium Plus ges med försiktighet till dessa patienter på grund av minskad 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 Plus skall ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion endast under medicinsk övervakning.

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

Imodium Plus innehåller bensylalkohol som kan orsaka allergiska reaktioner. Imodium Plus skall

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller mindre än 0,00044 mg alkohol (etanol) i varje tablett. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

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

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 loperamid i samma studie. Kombinationen av itrakonazol och gemfibrozil resulterade i en 4-faldig ökning av de maximala plasmanivåerna av loperamid och en 13-faldig ökning av den totala exponeringen i plasma. Dessa ökningarna var inte associerade med CNS-effekter mätta med psykomotoriska tester (d.v.s. 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 potentiella effekten av loperamid och att läkemedel som accelererar den gastrointestinala passagen kan minska effekten av loperamid.

Då simetikon inte absorberas i magtarmkanalen, förväntas inga signifikanta interaktioner mellan andra läkemedel och simetikon.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten under graviditet hos människan har inte fastställts, fastän erfarenhet från djurstudier tyder inte på att loperamid eller dimetikon skulle ha teratogena eller embryotoxiska egenskaper. Imodium Plus skall inte ges under graviditet, speciellt inte under första trimestern, såvida det inte är kliniskt motiverat.

Amning

Små mängder loperamid kan passera över i bröstmjölk hos människa. Imodium Plus rekommenderas därför inte under amning.

Fertilitet

Data saknas om påverkan på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imodium Plus har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då trötthet, yrsel och dåsigheit emellertid kan uppstå i samband med diarré som behandlas med loperamidhydroklorid (se avsnitt 4.8) är det rekommenderat att iaktta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten av kombinationen loperamid-simetikon utvärderades hos 2040 patienter som deltog i 5 kliniska prövningar. Alla prövningar gjordes på patienter med akut diarré och med obehagskänsla i buken till följd av gasbildning och patienterna fick tuggtabletter med loperamid-simetikon. Fyra prövningar jämförde loperamid-simetikon med loperamid, simetikon och placebo och en prövning jämförde två formuleringar med loperamid-simetikon med placebo.

De vanligaste rapporterade ($\geq 1\%$ incidens) biverkningarna i kliniska prövningar var smakstörningar (2,6 %) och illamående (1,6 %).

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades hos 2755 vuxna och barn ≥ 12 år som deltog i 26 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av akut diarré. De vanligaste rapporterade biverkningarna ($> 1\%$) i dessa kliniska prövningar var förstoppning (2,7 %), flatulens (1,7 %), huvudvärk (1,2 %) och illamående (1,1 %).

Säkerheten av loperamidhydroklorid utvärderades också hos 321 patienter som deltog i 5 kontrollerade och okontrollerade kliniska prövningar av loperamidhydroklorid använt för behandling av kronisk diarré. I dessa kliniska prövningar var de vanligaste rapporterade biverkningarna (incidens $> 1\%$) flatulens (2,8 %), förstoppning (2,2 %), yrsel (1,2 %) och illamående (1,2 %).

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. Hos patienter som fick loperamidhydroklorid var kräkningar den enda rapporterade biverkningen med en incidens $\geq 1\%$.

Tabell 1 anger biverkningar som har rapporterats vid användningen av loperamid-simetikon i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktion. I tabellen anges också biverkningar rapporterade vid användningen av loperamidhydroklorid (en av komponenterna i kombinationen loperamid-simetikon).

Biverkningsfrekvenserna baseras på data från kliniska prövningar med loperamid-simetikon och loperamidhydroklorid. Biverkningarna anges enligt frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar

Organsystem	Biverkningar			
	Frekvens			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion ^a , anafylaktisk reaktion (inkluderande anafylaktisk chock) ^a , anafylaktoid reaktion ^a	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^b , smakstörning	Sömnighet ^a , yrsel ^c	Medvetlöshet ^a , sänkt medvetandegrad ^a , stupor ^a , hypertoni ^a , koordinationssvårigheter ^a	
Ögon			Mios ^a	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärtor, obehag i buken ^b , smärtor i övre delen av buken ^b , kräkningar, förstoppning, uppspänd buk ^c , dyspepsi ^c , flatulens, muntorrhet	Tarmobstruktion ^a (inkluderande paralytisk tarmobstruktion), megakolon ^a (inkluderande toxisk megakolon ^d)	Akut pankreatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Bullösa hudutslag (inkluderande Stevens-Johnsons syndrom ^a , toxisk epidermal nekrolys ^a och erythema multiforme ^a), angioödem ^a , urtikaria ^a , pruritus ^a	
Njurar och urinvägar			Urinretention ^a	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Kraftlöshet	Trötthet ^a	

^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: Inkludering av denna term baseras på kliniska prövningar med loperamidhydroklorid.

Frekvensen är baserad på kliniska prövningar med loperamidhydroklorid vid akut diarré (n=2 755).

^c: Inkludering av denna term baseras på rapporter efter marknadsföring för loperamid-simetikon. Frekvensen är baserad på kliniska prövningar med loperamid-simetikon vid akut diarré (n=618).

Yrsel och uppspänd buk var också identifierade som biverkningar i kliniska prövningar med loperamidhydroklorid.

^d: Se avsnitt 4.4.

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

I händelse av överdosering (inklusive relativ överdos till följd av nedsatt leverfunktion) kan CNS-depression (stupor, koordinationssvårigheter, somnolens, mios, ökad muskeltonus, andningsdepression), muntorrhet, obehagskänsla i buken, illamående och kräkningar, förstoppning, urinretention och paralytisk ileus uppträda.

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

Efter avslutad användning har fall av abstinenssyndrom observerats hos individer som missbrukar, felanvänder eller avsiktligt överdoserar med överdrivet stora doser loperamid.

Behandling

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

Pediatrik population

Barn kan vara mer känsliga för CNS-effekter än vuxna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propulsionsdämpande medel, ATC-kod: A07D A53

Verkningsmekanism

Loperamidhydroklorid

Loperamid binder till opiatreceptorn i tarmväggen och minskar den propulsiva peristaltiken. Därigenom förlängs passagetiden i tarmen, vilket ökar återupptaget av vatten och elektrolyter. Loperamid påverkar inte normalfloran i tarmen. Loperamid ökar tonus i analsfinktern. Imodium Plus påverkar inte det centrala nervsystemet.

Simetikon

Simetikon är ett inert ytaktivt ämne med antiskumbildande egenskaper. Därför lindrar det gasrelaterade symptom vid diarré.

Simetikon är flytande dimetikon aktiverat med finfördelad kiseldioxid för att förbättra silikonets skumdämpande egenskaper.

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 %. Simetikon i kombinationen loperamid/simetikon absorberas inte.

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta och kroniska studier med loperamid visade ingen specifik toxicitet. Resultat från studier som utförts *in vivo* och *in vitro* tyder på att loperamid inte är genotoxiskt. Mycket höga doser (40 mg/kg/dag–20 gånger maximal nivå vid användning hos människa, baserat på kroppsyta) av loperamid som givits i reproduktionstoxicitetsstudier ledde till minskad fertilitet och fosteröverlevnad hos råttor vid modertoxiska doser. Lägre doser 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.

Simetikon ingår i gruppen linjära dimetylpolysiloxaner. Ämnen i denna grupp har funnit stor allmän och medicinsk användning i många år och betraktas som biologiskt inerta. Ämnena anses inte ha några toxiska egenskaper och har inte varit föremål för specifika toxicitetsstudier på djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat

Mikrokristallin cellulosa

Acesulfamkalium

Syntetisk vaniljsmak (innehållande propylenglykol, maltodextrin, etanol och bensylalkohol)

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (tablett trycks igenom folien): polyklortrifluoreten/PVC-film, värmeförseglat ytskikt och aluminiumfolie.

eller

Blister (böjs och öppnas genom att riva): polyklortrifluoreten/PVC-film, värmeförseglat ytskikt och aluminiumfolie/polyetentereftalat (PET)/papper.

Förpackningsstorlekar: 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 och 20 tabletter (förpackningarna innehåller blisterkartor om 2, 4, 5 eller 6 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

McNeil / JNTL Consumer Health (Finland) Oy
PB 90
02601 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.3.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 1.9.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.2.2023