

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imodium 2 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 2 mg loperamidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 kapseli sisältää 127 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova liivatekapseli, jonka toinen pää on tumman harmaa ja toinen vihreä. Kapselissa on painatus ”IMODIUM JANSSEN”. Kapseli sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti epäspesifinen ja krooninen ripuli. Ärtävän suolen oireyhtymään liittyvien akuuttien ripulijaksojen oireenmukainen hoito aikuisilla. Ileostomiapotilailla ulosteiden määrän vähentäminen.

4.2 Annostus ja antotapa

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, valmisteiden 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 vuorokaudessa (2–12 mg). Vuorokausiannos voidaan antaa yhtenä tai useampana eränä. Kahdeksan kapselin (16 mg) enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää. Ellei tällä annoksella saavuteta hoitovastetta 10 vuorokaudessa, Imodium-hoito on syytä lopettaa.

6–12-vuotiaat (yli 20 kg) lapset

Akuutin ripulin hoidossa aloitusannos on 1 kapseli (2 mg), jonka jälkeen 1 kapseli (2 mg) jokaisen ripuliulostuksen jälkeen. Jos hoitovastetta akuutissa ripulissa ei saavuteta 48 tunnin kuluessa, valmisteiden 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. Imodium 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-vuotiailla lapsilla on rajoitetusti saatavilla. Ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset.

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

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Kapselit otetaan nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imodium 2 mg kapselit eivät sovellu alle 6-vuotiaiden (alle 20 kg) lasten hoitoon.

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

Loperamidin farmakokinetikasta 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 sairastavia potilaita on syytä seurata tarkoin mahdollisten keskushermostoperäisten haittavaikutusten varalta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 127 mg laktoosimonohydraattia yhtä kapselia kohden. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

kaksinkertaiseksi. Itrakonatsolin ja gemfibrotsiilin yhdistelmä nelinkertaisti loperamidin huippupitoisuuden plasmassa ja suurensi kokonaisaltistuksen plasmassa 13-kertaiseksi. Mitatut pitoisuuksien suurentumiset eivät liittyneet psykomotorisilla testeillä (subjektiivinen uneliaisuus ja Digit Symbol Substitution Test) mitattuihin keskushermostovaikutuksiin.

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

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

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

4.6 Heidehmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

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

Käyttö imetyksen aikana

Pieniä määriä loperamidia voi erittyä rintamaitoon. Loperamidihydrokloridia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat lapset

Loperamidihydrokloridin turvallisuutta arvioitiin 31 kontrolloiduissa ja ei-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 3076 aikuista ja 12-vuotiasta ja sitä vanhempaa lasta ja joissa tutkittiin loperamidihydrokloridin käyttöä ripulin hoitoon. 26 tutkimuksessa tutkittavilla oli akuutti ripuli (n=2755) ja viidessä tutkimuksessa krooninen ripuli (n=321).

Loperamidihydrokloridin käyttöä akuutin ripulin hoitoon selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 1\%$) olivat ummetus (2,7 %), ilmavaivat (1,7 %), päänsärky (1,2 %) ja pahoinvointi (1,1 %). Kroonisen ripulin hoitoa selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 1\%$) 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 = 2 755) | Krooninen ripuli (n = 321) | Akuutti + krooninen ripuli ja myyntiluvan saamisen jälkeinen käyttö |
| Immuunijärjestelmä Yliherkkyysoire ^a , anafylaktinen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen sokki) ^a , anafylaktoidinen reaktio ^a | | | Harvinainen |
| Hermosto Päänsärky Heitehuimaus Uneliaisuus ^a Tajunnanmenetykset ^a , stupor, alentunut tajunnantaso ^a , hypertonia ^a , koordinaation poikkeavuus ^a | Yleinen Melko harvinainen | Melko harvinainen Yleinen | Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen |
| Silmät Mioosi ^a | | | Harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö Ummetus, pahoinvointi, ilmavaivat Vatsakipu, vatsavaivat, suun kuivuminen Ylävatsakipu, oksentelu Ruoansulatushäiriö Suolentukkeuma ^a (mukaan lukien paralyttinen suolentukkeuma), megakoolon ^a (mukaan lukien toksinen megakoolon ^b), kielikipu ^{a,c} Vatsan pingottuminen | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudokset Ihottuma | Melko harvinainen | | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudokset Rakkulainen ihottuma ^a (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme), angioedeema ^a , nokkosihottuma ^a , kutina ^a | | | Harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatie 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 varoitukset.

c: Ilmoitettu vain suussa hajoavalla tabletilla.

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

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

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

Hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Loperamidi sitoutuu suolen opiaattireseptoreihin, jolloin se estää asetyylikoliinin ja prostaglandiinien

vapautumista hidastaen peristaltiikkaa ja pidentäen ruokasulan läpikulku-aikaa 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, oraali liuos) 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.

Metabolia

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 pediatriassa 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 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132)

Erytrosiini (E127)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

30 kapselia: PVC-alumiini läpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

McNeil, a division of Janssen-Cilag Oy

Vaisalantie 2

02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8087

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.1.1981
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2019