

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imodium instant, 2 mg suus disperseeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg loperamiidvesinikkloriidi.

INN. *Loperamidi hydrochloridum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks suus disperseeruv tablett sisaldab 0,75 mg aspartaami (E951) ja mündi maitseaine sisaldab vähesel määral sulfiteid, 0,66 mikrogrammi bensüülalkoholi ja 0,03 mikrogrammi etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus disperseeruv tablett.

Valge kuni valkjask, ümmargune, külmuivatatud tablett diameetriga ligikaudu 9,5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda mittespetsiifilise kõhulahtisuse sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja üle 12 aasta vanused lapsed

Ravi algul 4 mg (2 tabletti); järgnevalt 2 mg (1 tablett) pärast iga roojamist. Maksimaalne lubatud annus ööpäevas on 12 mg (6 tabletti).

Kui sümptomid ei taandu 2 päeva jooksul, siis vajab kõhulahtisuse põhjus täpsemat väljaselgitamist.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Kuigi puuduvad farmakokineetilised andmed kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel, tuleks nende patsientide puhul ravimit Imodium instant manustada ettevaatusega esmase metabolismi aeglustumise tõttu (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suus disperseeruv tablett tuleb panna keele peale. Laske tabletil lahustuda keele peal ning seejärel neelake alla. Suus disperseeruva tableti manustamiseks ei ole vaja tarvitada vedelikku.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ravimit Imodium instant ei soovitata manustada alla 12-aastasele lapsele.

Ravimit Imodium instant ei kasutata esmase ravimina järgmistel juhtudel:

- äge düsenteeria (mille tunnuseks on veriroe ja kõrge palavik),
- äge haavandiline koliit,
- invasiivsete organismide, sh *Salmonella*, *Shigella* ja *Campylobacter*, põhjustatud bakteriaalne enterokoliit,
- laia toimespektriga antibiootikumide kasutamisest tingitud pseudomembranoosne koliit.

Üldiselt ei kasutata ravimit Imodium instant juhtudel, kus tuleks peristaltika aeglustumist vältida võimalike tüsistuste tekkeohu tõttu – iileus, megakoolon ja toksiline megakoolon.

Kõhukinnisuse, kõhupuhituse või iileuse tekkimisel tuleb ravimi manustamine koheselt lõpetada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisuse ravi loperamiidvesinikkloriidiga on ainult sümptomaatiline. Kõhulahtisuse põhjuse selgumisel tuleb võimalusel koheselt rakendada spetsiifilist ravi.

Kõhulahtisuse korral võib, eriti lastel, tekkida vedeliku ja elektrolüütide kaotus, neil juhtudel on eeskätt näidustatud vee ja elektrolüütide tasakaalu taastamine.

Kui ägeda kõhulahtisuse korral 48 tundi pärast ravi algust ei ilmne kliinilist paranemist, tuleb ravimi kasutamine lõpetada ning patsient peab konsulteerima oma arstiga.

AIDS'i põdevad patsiendid, keda on kõhulahtisuse tõttu ravitud loperamiidvesinikkloriidiga, peavad kõhupuhituse tekkimisel loperamiidvesinikkloriidi kasutamise koheselt lõpetama. AIDS'i patsientidel, kellel viirusliku või bakteriaalse geneesiga kõhulahtisust raviti loperamiidvesinikkloriidiga, on teatatud üksikutest kõhukinnisuse juhtudest koos suurenenud riskiga toksilise megakooloni tekkeks.

Kuigi puuduvad farmakokineetilised andmed kasutamise kohta maksa talitlushäiretega patsientidel, tuleb neil patsientidel loperamiidi manustamisega olla ettevaatlik tänu esmase metabolismi aeglustumisele. Maksa talitlushäiretega patsientide puhul tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esmase metabolismi aeglustumise tõttu võivad esineda kesknärvisüsteemi toksilisuse sümptomid.

Kuna enamus ravimist metaboliseerub ning metaboliidid ja metaboliseerumata jäänud ravim eritatakse koos roojaga, ei ole annuse kohandamine neerutalitluse häirega patsientidel vajalik.

On kirjeldatud loperamiidi kuritarvitamist ja väärkasutamist opioiidiasendajana opioidsõltlaste hulgas.

Üleannustamisega seoses on teatatud kardiaalsetest tüsistustest, sh QT-intervalli pikenemisest, QRS-kompleksi laienemisest, pöörduvate tippude tahhükardiast (*torsade de pointes*). Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga (vt lõik 4.9). Üleannustamine võib põhjustada olemasoleva Brugada sündroomi avaldumise. Patsiendid ei tohi ületada soovitatud annust ja/või ravi kestust.

Oluline teave abiainete kohta

Aspartaam on fenüülalaniini allikas, mis võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

Ravimis sisalduv mündi maitseaine sisaldab sulfitite jääke, bensüülalkoholi ja etanooli.

Sulfitid võivad harva tekitada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Ettevaatus on vajalik raseduse või imetamise ajal või maksa- või neeruhaigusega patsientidel bensüülalkoholi kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Etanoolisisaldus ühes tableti on väiksem kui 1 ml-s õlles või 1 ml-s veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittekliinilised andmed on näidanud, et loperamiid on P-glükoproteiini substraat. Samaaegne loperamiidi (16 mg ühekordse annusena) manustamine koos kinidiini või ritonaviiriga (mõlemad on P-glükoproteiini inhibiitorid) põhjustas loperamiidi sisalduse 2...3-kordse tõusu plasmas. Kliiniline vastavus loperamiidi soovituslike annuste (2 mg kuni maksimaalne ööpäevane annus 16 mg) manustamisel koos P-glükoproteiini inhibiitoriga on teadmata.

Samaaegne loperamiidi (4 mg üksikannusena) ja itrakonasooli, mis on CYP3A4 inhibiitor ja P-glükoproteiin, manustamine põhjustas loperamiidi plasmakontsentratsiooni 3...4-kordse tõusu. Samas uuringus suurendas CYP2C8 inhibiitor gemfibrosiil, loperamiidi sisaldust ligikaudu 2 korda. Itrakonasooli ja gemfibrosiili kombinatsioon põhjustas loperamiidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni 4-kordse suurenemise ning kogu plasmaekspositsiooni 13-kordse suurenemise. Need suurenemised ei olnud seotud kesknärvisüsteemi (KNS) toimetega, mida mõõdeti psühhomotoorsete testidega (nt subjektiivne uimasus ja numbri-sümboli asendamise test).

Samaaegne loperamiidi (16 mg üksikannusena) ja ketokonasooli, CYP3A4 inhibiitori ja P-glükoproteiini manustamine, põhjustas loperamiidi plasmakontsentratsioonide 5-kordse suurenemise. See suurenemine ei olnud seotud suurenenud farmakodünaamilise toimega, mida mõõdeti pupillomeetria abil.

Kooskasutamine desmopressiiniga põhjustas desmopressiini taseme 3-kordse tõusu plasmas, arvatavasti aeglustunud seedetrakti peristaltika tõttu.

Võib eeldada, et sarnaste farmakoloogiliste omadustega ravimid potentseerivad loperamiidi toimet ja seedetrakti läbimist kiirendavad ravimid võivad selle toimet vähendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kuigi puuduvad viited, et loperamiidvesinikkloriidil oleks teratogeenseid või embrüotoksilisi omadusi, tuleb ravist oodatavat kasu kaaluda võimalike riskide suhtes enne, kui loperamiidvesinikkloriidi hakatakse kasutama raseduse ajal ning eelkõige esimesel trimestril.

Imetamine

Loperamiid võib väikeses koguses imenduda rinnapiima. Seetõttu ei soovitata loperamiidvesinikkloriidi rinnaga toitmise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõhulahtisuse ravimisel loperamiidvesinikkloriidiga võivad tekkida väsimus, pearinglus ja unisus. Seetõttu on vajalik ettevaatus autojuhtimisel ja mehhanismidega töötamisel (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed

Loperamiidvesinikkloriidi ohutust hinnati 3076 täiskasvanul ja üle 12-aastaselt lapsel, kes osalesid kokku 31 platseebokontrolliga ja platseebikontrollita kliinilises uuringus, milles kasutati loperamiidvesinikkloriidi kõhulahtisuse raviks. Nendest kliinilistest uuringutest 26 viidi läbi ägeda kõhulahtisusega patsientidel (N=2755) ja 5 kroonilise kõhulahtisusega patsientidel (N=321).

Kõige sagedamini (üle 1 % juhtudest) teatatud kõrvaltoimed kliiniliste uuringute käigus loperamiidvesinikkloriidiga ägeda kõhulahtisuse korral olid: kõhukinnisus (2,7 %), kõhupuhitus (1,7 %), peavalu (1,2 %) ja iiveldus (1,1 %). Kroonilise kõhulahtisuse korral esines kliinilistes

uuringutes kõige sagedamini (üle 1 % juhtudest) järgmisi kõrvaltoimeid: kõhupuhitus (2,8 %), kõhukinnisus (2,2 %), iiveldus (1,2 %) ja pearinglus (1,2 %).

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute käigus (nii ägeda kui kroonilise kõhulahtisuse korral või mõlema koosinemisel) ning turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteem	Näidustus		
	Äge kõhulahtisus (N=2755)	Krooniline kõhulahtisus (N=321)	Äge+krooniline kõhulahtisus ning turuletulekujärgne kogemus
Immuunsüsteemi häired Ülitundlikkusreaktsioonid ^a Anafülaktiline reaktsioon (sh anafülaktiline šokk) ^a , anafülaktoidne reaktsioon ^a			Harv
Närvisüsteemi häired Peavalu Pearinglus Unisus ^a Teadvuse kadu ^a , stuupor ^a , teadvuse hägustumine ^a , lihastoonuse tõus ^a , koordinatsioonihäired ^a	Sage Aeg-ajalt	Aeg-ajalt Sage	Sage Sage Aeg-ajalt Harv
Silma häired Mioos ^a			Harv
Seedetrakti häired Kõhukinnisus, iiveldus, meteorism Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, suukuivus Ülakõhuvalu, oksendamine Düspepsia Iileus ^a (sh paralüütiline iileus), megakoolon ^a (sh toksiline megakoolon ^b), glossodüünia ^{a,c} Kõhupuhitus	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Harv
Naha ja nahaaluskoe häired Lööve Bulloosne lööve ^a (sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekrolüüs ning multiformne erüteem), angioödeem ^a , nõgestõbi ^a ja sügelus ^a	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt Harv
Neerude ja kuseteede häired Uriini retentsioon ^a			Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väsimus ^a			Harv

a: Põhineb loperamiidvesinikkloriidi turuletulekujärgsel kogemusel. Kuna turuletulekujärgselt ei eristata ägedat ja kroonilist kõhulahtisust, täiskasvanuid ega lapsi, siis on andmed esitatud

hinnanguliselt, põhinedes kõigil kombineeritud loperamiidvesinikkloriidi kliinilistel uuringutel, kaasa arvatud kliinilised uuringud alla 12-aastastel lastel (N=3683).

b: Vaata lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

c: Kõrvaltoimetest on teatud ainult suus disperseeruva tableti puhul.

Kliiniliste uuringute puhul tuleb silmas pidada, et kui tabelis puudub vastava kõrvaltoime kohal sagedus, siis sellest kõrvaltoimest ei teatatud või ei peetud kõrvaltoimeks antud näidustuse puhul.

Lapsed

Loperamiidvesinikkloriidi ohutust hinnati 607 lapspatsiendi puhul vanuses 10 päeva kuni 13 aastat, kes kokku osalesid 13 platseebokontrolliga ja platseebokontrollita kliinilises uuringus, kasutades ägeda kõhulahtisuse raviks loperamiidvesinikkloriidi. Üldiselt osutus ohutusprofiil sarnaseks täiskasvanute ja üle 12-aastaste laste kliiniliste uuringute alusel saadud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise (sh suhtelise üleannustamine, nt maksa talitlushäire) korral võivad esineda kesknärvisüsteemi (KNS) pärssumine (stuupor, koordinatsioonihäired, unisus, mioos, lihastoonuse tõus ja hingamise pärssumine), uriinipeetus ja soolesulgus. Lastel tekivad KNS nähud kergemini kui täiskasvanutel.

Loperamiidvesinikkloriidi üleannuseid võtnud patsientidel on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, näiteks QT-intervalli pikenemist, QRS-kompleksi laienemist, pöörduvate tippude tahhükardiat (*torsade de pointes*), muid raskeid ventrikulaarseid arütmiaid, südameseiskust ja sünkoopt (vt lõik 4.4). Teatud on ka surmajuhtumitest. Üleannustamine võib põhjustada olemasoleva Brugada sündroomi avaldumise.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb alustada EKG-monitooringut võimaliku QT-intervalli pikenemise tuvastamiseks.

Üleannustamise KNS nähtude esinemisel võib antidoodina kasutada naloksooni. Loperamiidi toime kestus on pikem kui naloksoonil (1...3 tundi), mistõttu võib olla vajalik korrata naloksooni manustamist. Seetõttu tuleb patsienti võimaliku KNS pärssumise avastamiseks vähemalt 48 tunni jooksul hoolikalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: soole motoorikat pärssivad ained
ATC-kood. A07DA03

Loperamiid seondub sooles opioidretseptoritega. Seetõttu pärsib ravim atsetüülkoliini ning prostaglandiinide vabanemist, mistõttu väheneb soole peristaltika ja pikeneb seedetrakti läbimise aeg.

Loperamiid suurendab anaalsfinkteri toonust, vähendades roojapakitsust ja -pidamatust.

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus täheldati loperamiidiga ravi saanud 56-l ägeda kõhulahtisusega patsiendil loperamiidi kõhulahtisuse vastast toimet ühe tunni jooksul pärast ühekordse 4 mg annuse manustamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Enamus suukaudsest loperamiidist imendub seedetraktist, kuid ulatusliku esmase maksapassaaži tõttu on süsteemne biosaadavus ainult kuni 0,3 %.

Jaotumine

Loperamiid omab kõrget afiinsust seondumisel sooleseinaga, eelistatult retseptoritega, mis asuvad pikilihastes. Loperamiidi seonduvus plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga, on 95 %. Mittekliinilised andmed on näidanud, et loperamiid on P-glükoproteiini substraat.

Biotransformatsioon

Loperamiid eritatakse sapi kaudu olles eelnevalt maksas metaboliseeritud ja konjugeeritud. Loperamiidi peamine metaboolne tee on oksüdatiivne N-demetüleerimine, mida vahendavad peamiselt CYP3A4 ja CYP2C8. Selle väga kiire esmase maksapassaaži tõttu jäävad muutumatu loperamiidi plasmakontsentratsioonid väga madalateks.

Eritumine

Loperamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi (9...14 tundi). Muutumatu loperamiidi ja metaboliitide eritumine toimub rooja kaudu.

Lapsed

Lastel ei ole läbi viidud farmakokineetilisi uuringuid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud, mis kestsid koertel kuni 12 kuud ja rottidel kuni 18 kuud ei näidanud mingeid toksilisi toimeid välja arvatud mõningane kehakaalulangus ja isulangus, kui ööpäevased annused olid vastavalt 5 mg/kg/ööpäevas (30 korda kõrgem maksimaalsest ööpäevasest annusest inimesel) ja 40 mg/kg/ööpäevas (240 korda kõrgem maksimaalsest ööpäevasest annusest inimesel). Mittetoksiline annus neis uuringutes oli koeral 1,25 mg/kg/ööpäevas ja rottil 10 mg/kg/ööpäevas. *In vivo* ja *in vitro* uuringutes ei täheldatud genotoksilist toimet. Kartsinogeense toime ilminguid ei leitud. Reproduktiooniuringutes täheldati, et väga suur loperamiidi annus (40 mg/kg/ööpäevas) kahjustas fertiilsust ja loote elulemust. Väiksemad annused ei avaldanud mõju emaslooma ega loote tervisele ning ei mõjutanud peri- ega postnataalset arengut.

Loperamiidi prekliinilisel *in vitro* ja *in vivo* hindamisel ei leitud loperamiidi kasutamisel terapeutilises kontsentratsioonivahemikus ja sellest oluliselt suuremates (kuni 47 korda) kontsentratsioonides olulisi toimeid südame elektrofüsioloogilistele omadustele. Loperamiidi üleannustamisel äärmiselt suurtes kontsentratsioonides (vt lõik 4.4) mõjutab loperamiid südame elektrofüsioloogilisi omadusi, inhibeerides kaaliumi- (hERG) ja naatriumkanaleid ning põhjustades arütmiaid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin

Mannitool (E421)

Aspartaam (E951)

Mündi maitseaine

Naatriumvesinikkarbonaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6 või 10 suus disperseeruvat tabletti Al/Al blisterpakendis, mis on pakendatud pappkarpi. Pakendis on 6, 10 või 20 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tableti väljavõtmine fooliumist:



- võtke kinni fooliumi äärest;
- täielikult eemaldage foolium tabletilt;
- võtke tablett hoolikalt blistrist välja.

Tablette ei tohi suruda blistrist välja, kuna tabletid on haprad ja võivad puruneda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

McNeil Healthcare (Ireland) Limited
Airton Road, Tallaght
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

831013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.11.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2020