ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІМОДІУМ®

(IMODIUM®)

Склад:

діюча речовина: loperamide;

1 капсула містить 2 мг лопераміду гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат; оболонка капсули: заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), еритрозин (Е 127), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули розміром 4 з зеленою кришечкою та темно-сірим корпусом, що містять порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечнику. Засоби, що пригнічують перистальтику. Лоперамід. Код АТХ A07D A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лопераміду гідрохлорид зв’язується з опіатними рецепторами кишкової стінки. Внаслідок цього пригнічується вивільнення ацетилхоліну та простагландинів, що призводить до зниження пропульсивної перистальтики та збільшення часу проходження вмісту через травний тракт, а також здатності стінки кишечнику до абсорбції рідини та електролітів. Лопераміду гідрохлорид збільшує тонус анального сфінктера, знижуючи тим самим нетримання калових мас та позиви до дефекації.

У подвійно сліпому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 56 пацієнтів із гострою діареєю, які отримували лоперамід, початок протидіарейної дії спостерігався протягом однієї години після одноразової дози 4 мг. Клінічні порівняння з іншими протидіарейними препаратами підтвердили надзвичайно швидкий початок дії лопераміду.

Фармакокінетика.

Абсорбція: більша частина лопераміду, прийнятого перорально, абсорбується з кишечнику, але

в результаті інтенсивного метаболізму першого проходження системна біодоступність становить лише приблизно 0,3%.

Розподіл: результати досліджень розподілу лопераміду у щурів показують високу афінність відносно стінки кишечнику з переважним зв'язуванням з рецепторами поздовжнього шару м'язової оболонки. Зв'язування лопераміду з білками становить 95%, головним чином з альбуміном. Доклінічні дані показали, що лоперамід є субстратом Р-глікопротеїну.

Метаболізм: лоперамід майже повністю екстрагується печінкою, де він переважно метаболізується, кон'югується та екскретується з жовчю. Окисне N-деметилування є основним метаболічним шляхом лопераміду, цей процес опосередкований головним чином ізоформами CYP3A4 та CYP2C8. Внаслідок цього дуже інтенсивного ефекту першого проходження через печінку концентрації незміненого лікарського засобу в плазмі крові залишаються дуже низькими.

Елімінація: період напіввиведення лопераміду у людини становить приблизно 11 годин з діапазоном 9–14 годин. Екскреція незміненого лопераміду та його метаболітів відбувається в основному з калом.

Пацієнти дитячого віку: фармакокінетичних дослідженьза участю пацієнтів дитячого віку не проводили. Очікується, що фармакокінетична поведінка лопераміду та взаємодії лікарських засобів з лоперамідом будуть аналогічні тим, що спостерігаються у дорослих.

Доклінічні дані.

Дослідження лікування лоперамідом при гострих та хронічних станах не виявили специфічної токсичності. Результати проведених досліджень *in vivo* та *in vitro* показали, що лоперамід не є генотоксичним. У репродуктивних дослідженнях на самках щурів, застосування дуже високих доз лопераміду (40 мг/кг/день, що у 20 разів перевищує максимальний рівень використання у людини (MHUL)), скоригованих за площею поверхні тіла (мг/м^2), порушували фертильність і виживаність плода. Нижчі дози (≥ 10 мг/кг/день, що у 5 разів більше MHUL) не продемонстрували впливу на здоров'я матері чи плода та не впливали на пери- та постнатальний розвиток.

Неклінічні оцінки *in vitro* та *in vivo* вказують на відсутність виражених кардіологічних ускладнень, якщо показники лопераміду перебувають у межах діапазону терапевтичних концентрацій, а також при значному перевищенні цих значень (до 47 разів). Однак при надзвичайно високих концентраціях, пов'язаних із передозуванням, лоперамід має електрофізіологічний вплив на серце та демонструє кардіологічні ускладнення: пригнічення калієвого (hERG) та натрієвого потоків та аритмії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років.

Симптоматичне лікування гострих епізодів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, у дорослих (віком від 18 років) після встановлення первинного діагнозу лікарем.

Протипоказання.

Імодіум® протипоказаний:

- пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до лопераміду гідрохлориду або до будь-якого з компонентів препарату;

- дітям віком до 12 років;

- пацієнтам з гострою дизентерією, що характеризується наявністю крові у випорожненнях та підвищеною температурою тіла;

- пацієнтам з гострим виразковим колітом або псевдомембранозним колітом, пов'язаним із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії;

- пацієнтам з бактеріальним ентероколітом, спричиненим мікроорганізмами родин *Salmonella, Shigella* та *Campylobacter.*

Імодіум® взагалі не слід застосовувати, якщо потрібно уникнути пригнічення перистальтики через ризик виникнення значних ускладнень, включаючи кишкову непрохідність, мегаколон та токсичний мегаколон.

Необхідно негайно припинити прийом препарату, якщо розвивається запор, здуття живота або кишкова непрохідність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося про випадки взаємодії з лікарськими препаратами, що мають подібні фармакологічні властивості. Лікарські препарати, що чинять пригнічувальну дію на центральну нервову систему, не слід застосовувати одночасно з прийомом Імодіуму® дітям.

Доклінічні дані показали, що лоперамід є субстратом Р-глікопротеїну. Одночасне призначення лопераміду (в дозі 16 мг) разом з інгібіторами Р-глікопротеїну (хінідин, ритонавір) призводило до підвищення рівня лопераміду у плазмі крові в 2–3 рази. Клінічна значущість зазначеної фармакокінетичної взаємодії з інгібіторами Р-глікопротеїнів при застосуванні лопераміду в рекомендованих дозах невідома.

Супутнє застосування лопераміду (4 мг одноразово) та ітраконазолу, інгібітору CYP3A4 та Р-глікопротеїну, призводило до 3–4-разового збільшення концентрації лопераміду в плазмі крові. У цьому ж дослідженні інгібітор CYP2C8 гемфіброзил підвищував вміст лопераміду приблизно в 2 рази. Комбіноване застосування ітраконазолу та гемфіброзилу призводило до 4-разового збільшення максимального вмісту лопераміду в плазмі крові та 13-разового збільшення загальної експозиції у плазмі крові. Це підвищення не було пов'язане з впливом на центральну нервову систему (ЦНС), що визначався за допомогою психомоторних тестів (тобто суб'єктивна сонливість та тест на заміну цифрових символів).

Супутнє застосування лопераміду (16 мг одноразово) та кетоконазолу, інгібітору CYP3A4 і Р-глікопротеїну, призводило до 5-разового підвищення концентрації лопераміду в плазмі крові. Це підвищення не було пов'язане зі збільшенням фармакодинамічних ефектів, що визначалося за допомогою пупілометрії.

Супутнє лікування десмопресином для перорального застосування призводило до 3-разового підвищення концентрації десмопресину в плазмі крові, вірогідно, внаслідок більш повільної моторики шлунково-кишкового тракту.

Очікується, що лікарські засоби з аналогічними фармакологічними властивостями можуть підсилювати дію лопераміду, а лікарські засоби, які прискорюють проходження їжі у шлунково-кишковому тракті, можуть знижувати його дію.

Особливості застосування.

Лікування діареї лікарським засобом Імодіум® має лише симптоматичний характер. Якщо можна визначити етіологію захворювання, то у разі можливості слід проводити специфічне лікування.

Найважливішим заходом при гострій діареї є попередження або відновлення втрати рідини та електролітів. Це особливо важливо у дітей, ослаблених пацієнтів та людей літнього віку з гострою діареєю.

Застосування препарату не замінює введення відповідної кількості рідини та відновлення рівня електролітів.

Оскільки стійка діарея може свідчити про потенційно більш серйозні стани, лікарський засіб не слід застосовувати тривалий час, поки причина діареї не буде досліджена.

При гострій діареї, коли не спостерігається клінічне поліпшення протягом 48 годин, застосування лопераміду гідрохлориду слід припинити і звернутися до лікаря.

Пацієнтам із синдромом набутого імунодефіциту, які приймають Імодіум® при діареї, необхідно негайно припинити лікування при появі перших ознак здуття живота. Існують окремі повідомлення про випадки кишкової непрохідності з підвищеним ризиком появи токсичного мегаколону у пацієнтів, хворих на СНІД, з інфекційними колітами як вірусного, так і бактеріального походження, при лікуванні лопераміду гідрохлоридом.

Хоча фармакокінетичні дані для пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні, таким пацієнтам Імодіум® слід застосовувати з обережністю через уповільнення метаболізму першого проходження, оскільки він може призвести до відносного передозування, що може спричинити токсичне ураження ЦНС.

Якщо препарат приймали для контролю епізодів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, що був попередньо діагностований лікарем, і клінічного покращення не спостерігається протягом 48 годин, потрібно припинити застосування лопераміду гідрохлориду і звернутися до лікаря. Також слід звернутися до лікаря, якщо характер симптомів змінився або повторювані напади діареї тривають більше двох тижнів.

Кардіологічні ускладнення, включаючи пролонгацію QT, пролонгацію комплексу QRS та *torsades de pointes*, були зареєстровані у зв'язку з передозуванням. Деякі випадки закінчувалися летально (див. розділ «Передозування»). Передозування може виявити наявний синдром Бругада. Пацієнти не повинні перевищувати рекомендовану дозу та/або рекомендовану тривалість лікування.

Необхідна обережність пацієнтам із зловживанням наркотиками в анамнезі. Описано

зловживання та неправильне застосування лопераміду (див. розділ «Передозування»). Лоперамід є опіоїдом з низькою біодоступністю та обмеженим потенціалом проникнення через гематоенцефалічний бар'єр у терапевтичних дозах. Однак залежність спостерігається від опіоїдів як класу.

Для лікування гострих нападів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, Імодіум® слід приймати, лише якщо лікар попередньо діагностував це захворювання.

У зазначених нижче випадках препарат не слід застосовувати без попередньої консультації з лікарем, навіть якщо вам відомо, що у вас синдром подразненого кишечнику (СПК):

- вік пацієнта від 40 років, і з моменту останнього нападу СПК минув деякий час;
- вік пацієнта від 40 років, і цього разу симптоми СПК відрізняються;
- нещодавня кровотеча з кишечнику;
- тяжкий запор;
- нудота або блювання;
- втрата апетиту або зменшення маси тіла;
- утруднене або болісне сечовипускання;
- лихоманка;
- нещодавня подорож за кордон.

У разі виникнення нових симптомів, погіршення симптомів або якщо симптоми не покращилися протягом двох тижнів, слід звернутися до лікаря.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 127 мг лактози моногідрату на дозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності

Безпека застосування під час вагітності у людини не встановлена, хоча з досліджень на тваринах немає жодних ознак того, що лоперамід гідрохлорид має будь-які тератогенні або ембріотоксичні властивості.

Як і для всіх лікарських засобів, не рекомендується застосовувати Імодіум® під час вагітності, особливопротягом першого триместру вагітності.

Застосування у період годування груддю

Оскільки незначна кількість лопераміду може з’являтися в грудному молоці, лопераміду гідрохлорид не рекомендовано застосовувати у період годування груддю.

У зв’язку з цим вагітним і жінкам, які годують дитину груддю, слід рекомендувати звернутися до свого лікаря для одержання відповідного лікування.

Фертильність

Ефект на фертильність людини не оцінювали.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Можливі втрата свідомості, депресивний рівень свідомості,підвищення стомлюваності,виникнення запаморочення або сонливості при синдромі діареї під час застосування лопераміду гідрохлориду. Тому рекомендується з обережністю приймати цей препарат при керуванні автомобілем або роботі з механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років

Початкова доза – 2 капсули (4 мг), у подальшому 1 капсула (2 мг) після кожного наступного рідкого випорожнення. Звичайна доза становить 3–4 капсули (6–8 мг) на добу. Загальна добова доза не повинна перевищувати 6 капсул (12 мг).

Симптоматичне лікування гострих епізодів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, у дорослих (віком від 18 років) після встановлення первинного діагнозу лікарем

Початкова доза становить 2 капсули (4 мг); у подальшому приймають по 1 капсулі (2 мг) після кожного наступного рідкого випорожнення або згідно з попередніми рекомендаціями лікаря. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 6 капсул (12 мг).

Застосування пацієнтам літнього віку

Не потрібна корекція дози для пацієнтів літнього віку.

Застосування при порушеннях функції нирок

Не потрібна корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок.

Застосування при порушеннях функції печінки

Хоча фармакокінетичні дані про дію препарату у пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні, таким пацієнтам потрібно призначати Імодіум® з обережністю через уповільнення у них метаболізму першого проходження (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Застосовувати перорально. Капсули слід приймати, запиваючи рідиною.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 12 років для симптоматичного лікування гострої діареї.

Передозування.

Симптоми

У разі передозування (включаючи відносне передозування внаслідок порушення функції печінки) можливе пригнічення ЦНС (ступор, порушення координації, сонливість, міоз, м'язовий гіпертонус та пригнічення дихання), запор, затримка сечі та кишкова непрохідність. Діти та пацієнти з порушенням функції печінки можуть бути більш чутливими до впливу на ЦНС.

У осіб, які перевищили дози лопераміду, спостерігалися кардіологічні ускладнення: подовження інтервалу QT та комплексу QRS, *torsades de pointes* (типу «пірует») та інші серйозні шлуночкові аритмії, зупинка серця та синкопе (див. розділ «Особливості застосування»).

Також були зафіксовані летальні випадки. Передозування може виявити наявний синдром Бругада.

Лікування

У разі передозування слід розпочати моніторинг ЕКГ для виявлення подовження інтервалу QT. Якщо з'являються симптоми передозування з боку ЦНС, як антидот можна застосовувати налоксон. Оскільки тривалість дії лопераміду гідрохлориду довша за дію налоксону (1–3 години), може бути потрібне повторне призначення налоксону. Для виявлення можливого пригнічення центральної нервової системи хворий має перебувати під ретельним наглядом не менше 48 годин.

Побічні реакції.

Дорослі та діти віком від 12 років

Безпека лопераміду гідрохлориду оцінювалася у 2755 дорослих і дітей віком від 12 років, які брали участь у 26 контрольованих та неконтрольованих клінічних дослідженнях застосування лопераміду гідрохлориду для лікування гострої діареї. Найчастішими побічними ефектами, що виникали з частотою від 1 %, про які повідомлялося у даних клінічних дослідженнях, були запор (2,7 %), метеоризм (1,7 %), головний біль (1,2 %) та нудота (1,1 %).

Нижче наводяться побічні реакції, які виникали при застосуванні лопераміду гідрохлориду у клінічних досліджень (гостра діарея) та протягом постмаркетингового застосування лікарського засобу.

Частота побічних реакцій наводиться з використанням наступних умовних категорій:

дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000) та частота невідома (не підлягає оцінці з огляду на наявні дані).

З боку імунної системи: рідко – реакції підвищеної чутливості[а], анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок[а]) та анафілактоїдні реакції[а].

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість; рідко – втрата свідомості[а], ступор[а], пригнічення свідомості[а], гіпертонія[а],порушення координації[а].

З боку органів зору: рідко – міоз[а].

З боку травного тракту: часто – запор, здуття живота, нудота; нечасто – біль та дискомфорт у животі, сухість у роті, біль у верхній частині живота, блювання, диспепсія[а]; рідко – кишкова непрохідність[а] (включаючи паралітичну кишкову непрохідність), мегаколон[а] (включаючи токсичний мегаколон[б]), відчуття розтягнення живота; частота невідома – гострий панкреатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*нечасто – висипання; рідко – ангіоневротичний набряк[а], бульозні висипання[а] (включаючи синдром Стівенса – Джонсона, мультиформну еритему та токсичний епідермальний некроліз), кропив'янка[а] та свербіж[а].

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – затримка сечі[а].

Загальні розлади: рідко – підвищена втомлюваність[а].

[а]Ці побічні реакції включені на основі постмаркетингових повідомлень щодо застосування лопераміду гідрохлориду. Оскільки з постмаркетинговихповідомлень неможливо відрізнити побічні реакції при гострих або хронічних захворюваннях, або застосуванні дорослим чи дітям, частота побічних реакції оцінена на основі даних усіх клінічних досліджень застосування лопераміду гідрохлориду, включаючи дослідження у дітей віком до 12 років (N = 3683).

[б]Див. розділ «Особливості застосування».

Звітність щодо побічних реакцій

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 6 або 20 капсул у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ДЖНТЛ Консьюмер Хелс (Франс) CAC/JNTL Consumer Health (France) SAS.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Домен де Мегремон, Вал-де-Рюй,27100, Франція/

Domaine de Maigremont, Val-de-Reuil, 27100 France.

Заявник.

МакНіл Продактс Лімітед /McNeil Products Limited.

Місцезнаходження заявника.

50-100 Холмерс Фарм Вей, Хай Вейкем, ХП12 4 ЕГ, Англія/

50-100 HolmersFarmWay, High Wycombe, HP12 4EG, England

Представник заявника.

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна.

Місцезнаходження представника заявника.

01010, м. Київ, вул. Острозьких Князів, 32/2.

38 (044) 498 0888

38 (044) 498 7392