

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMODIUM 2 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje loperamidi hydrochloridum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 127 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrde neprůhledné želatinové tobolky, vrchní část zelené barvy, spodní část tmavošedé barvy, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčivý přípravek IMODIUM je určen k symptomatické léčbě akutního a chronického průjmu u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let, k symptomatické léčbě akutních epizod průjmu souvisejícího se syndromem dráždivého tračníku u dospělých ve věku 18 let a starších po počátečním stanovení diagnózy lékařem. U pacientů s ileostomií jej lze použít k redukci počtu stolic, objemu stolice a úpravě její hustoty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, dospívající a děti od 6 let

Akutní průjem: počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) pro dospělé a dospívající a jedna tobolka (2 mg) pro děti, následuje jedna tobolka (2 mg) po každé další řídké stolici.

Chronický průjem: počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) denně pro dospělé a dospívající a jedna tobolka (2 mg) denně pro děti; tato počáteční dávka by měla být upravována až do dosažení 1-2 tuhých stolic denně, čehož je obvykle docíleno udržovací dávkou 1-6 tobolek (2 mg - 12 mg) denně.

Pacienti s ileostomií: počáteční dávka činí dvě tobolky (4 mg) denně pro dospělé a dospívající a jedna tobolka (2 mg) denně pro děti; tato počáteční dávka by měla být upravována až do dosažení 1-2 tuhých stolic denně, čehož je obvykle docíleno udržovací dávkou 1-6 tobolek (2 – 12 mg) denně.

Maximální dávka pro akutní a chronický průjem a u pacientů s ileostomií je 8 tobolek (16 mg) denně pro dospělé, u dětí a dospívajících je zapotřebí určovat dávku ve vztahu k tělesné hmotnosti (3 tobolky/20 kg), avšak nelze překročit 8 tobolek denně.

Tělesná hmotnost dítěte v kilogramech (kg)	Nejvyšší počet tobolek léčivého přípravku IMODIUM za den
od 20 kg	nikdy více než 3 tobolky
od 27 kg	nikdy více než 4 tobolky
od 34 kg	nikdy více než 5 tobolek
od 40 kg	nikdy více než 6 tobolek
od 47 kg	nikdy více než 7 tobolek
od 54 kg	nikdy více než 8 tobolek

Dospělí ve věku 18 let a starší

Symptomatická léčba akutních epizod průjmu souvisejícího se syndromem dráždivého tračníku u dospělých ve věku 18 let a starších:

Na začátku se užijí dvě tobolky (4 mg), následně po každé řídké stolici jedna tobolka (2 mg) nebo dle předchozího doporučení lékaře. Maximální denní dávka nemá přesáhnout 6 tobolek (12 mg).

Pediatrická populace

Léčivý přípravek IMODIUM není určen pro děti do 6 let, děti do dvou let jej nesmí užívat (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není zapotřebí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí.

Pacienti s poruchou funkce jater

Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat loperamid-hydrochlorid s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky je zapotřebí zapíjet.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Loperamid-hydrochlorid se nesmí podávat dětem do 2 let.

Loperamid-hydrochlorid se nesmí užívat jako primární léčba:

- o u pacientů s akutní dyzenterii (charakterizovanou přítomností krve ve stolici a vysokou horečkou),
- o u pacientů s akutní ulcerózní kolitidou,
- o u pacientů s bakteriální enterokolitidou způsobenou invazivními organizmy, k nimž patří např. *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*,
- o u pacientů s pseudomembranózní kolitidou v souvislosti s léčbou širokospektrými antibiotiky.

Loperamid-hydrochlorid se nesmí užívat obecně tam, kde by útlum peristaltiky mohl vést k možnému riziku závažných následků, k nimž patří ileus, megakolon a toxický megakolon.

Léčbu léčivým přípravkem IMODIUM je nutno okamžitě ukončit, když se objeví obstrukce, abdominální distenze nebo ileus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba průjmu léčivým přípravkem IMODIUM je pouze symptomatická. Kdykoli lze diagnostikovat etiologii, měla by být v případě potřeby zahájena specifická léčba.

U pacientů trpících průjmem, zejména u dětí, může dojít k úbytku tekutin a elektrolytů. V těchto případech je nejvýznamnějším opatřením patřičná náhrada tekutin a elektrolytů.

Nenastane-li u akutního průjmu klinické zlepšení do 48 hodin, má být podávání loperamid-hydrochloridu ukončeno a pacientovi doporučeno vyhledat lékaře.

U pacientů s AIDS, u nichž je průjem léčen loperamid-hydrochloridem, by měla být léčba ukončena při prvních příznacích abdominální distenze. U pacientů s AIDS a infekční kolitidou způsobenou virovými i bakteriálními patogeny, kteří byli léčeni loperamid-hydrochloridem, se vyskytla izolovaná hlášení zácpy se zvýšeným rizikem toxického megakolonu.

Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s jaterním poškozením nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat loperamid-hydrochlorid s opatrností vzhledem ke sníženému metabolismu prvního průchodu játry. Tento léčivý přípravek musí být užíván s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater, protože to může vést k relativnímu předávkování vedoucímu k intoxikaci CNS.

Pro dospělé pacienty užívající přípravek IMODIUM k symptomatické léčbě akutních epizod průjmu souvisejícího se syndromem dráždivého tračnicku, platí následující specifická opatření a upozornění týkající se použití:

- pacienti mají užívat přípravek IMODIUM ke zvládnutí příznaků dráždivého tračnicku pouze v případě, pokud lékař v minulosti stanovil diagnózu syndromu dráždivého tračnicku
- pacienti se mají poradit s lékařem, pokud jsou ve věku 40 let a starší a příznaky syndromu dráždivého tračnicku se po určité období nevyskytly
- pacienti se mají poradit s lékařem, pokud jsou ve věku 40 let a starší a obraz příznaků syndromu dráždivého tračnicku v současnosti se odlišuje od předešlých příznaků syndromu dráždivého tračnicku
- pacienti se mají před užitím poradit s lékařem, pokud trpí těžkou zácpou
- pacienti se mají před užitím poradit s lékařem, pokud u nich došlo ke ztrátě chuti k jídlu nebo k neúmyslnému snížení tělesné hmotnosti
- pacienti se mají obrátit na lékaře, pokud se příznaky zhorší, pokud se objeví nové příznaky, pokud se obraz příznaků změní, pokud u akutní epizody průjmu není pozorováno klinické zlepšení do 48 hodin, nebo pokud se epizody průjmu opakují po dobu více než dvou týdnů.

V souvislosti s předávkováním byly hlášeny srdeční příhody včetně prodloužení QT intervalu a QRS komplexu a torsade de pointes. Některé případy měly fatální následky (viz bod 4.9). Předávkování může odhalit přítomnost Brugadova syndromu. Pacienti nemají překročit doporučenou dávku a/nebo doporučenou dobu trvání léčby.

Pediatrická populace

Přípravek IMODIUM je určen pro děti od 6 let.

Léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neklinická data prokázala, že loperamid je substrátem P-glykoproteinu. Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 16 mg) s chinidinem nebo ritonavirem, patřícím k inhibitorům P-glykoproteinu, způsobuje 2 až 3 násobné zvýšení plazmatických hladin loperamidu. Klinický význam těchto farmakokinetických interakcí s inhibitory P-glykoproteinu při doporučeném dávkování loperamidu není znám.

Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 4 mg) a itraconazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobuje 3 až 4 násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvyšuje ve stejné studii loperamid přibližně dvojnásobně. Kombinace itraconazolu a gemfibrozilu způsobuje 4 násobné zvýšení vrcholových plazmatických hladin loperamidu a 13 násobné zvýšení celkové plazmatické expozice. Tato zvýšení nesouvisela s účinkem na centrální nervový systém (CNS), měřeno psychomotorickými testy (např. subjektivní ospalosti a testem *Digit Symbol Substitution Test*).

Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 16 mg) a ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobuje 5 násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Toto zvýšení nesouviselo se zvýšeným farmakodynamickým účinkem měřeným pupilometrií.

Současná léčba perorálním desmopresinem způsobila 3 násobné zvýšení plazmatických hladin desmopresinu, pravděpodobně vzhledem ke snížené gastrointestinální motilitě.

Lze očekávat, že léky se stejnými farmakologickými vlastnostmi mohou zvyšovat účinek loperamidu, a že léky, které zrychlují gastrointestinální pasáž, mohou účinek snižovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoli nejsou žádné náznaky, že by loperamid vykazoval teratogenní nebo embryotoxické vlastnosti, před podáváním loperamidu v průběhu těhotenství mají být zváženy očekávané léčebné přínosy proti možným nebezpečím, zejména v prvním trimestru.

Užívání tohoto léčivého přípravku v těhotenství se nedoporučuje. Těhotným ženám je zapotřebí doporučit konzultaci s lékařem týkající se vhodné léčby.

Kojení

Malá množství loperamidu se mohou objevit v lidském mateřském mléce. Užívání loperamid-hydrochloridu v období kojení se nedoporučuje. Kojícím ženám je zapotřebí doporučit konzultaci s lékařem týkající se vhodné léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při léčbě příznaků průjmu loperamid-hydrochloridem se může dostavit únava, závratě nebo ospalost. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se proto doporučuje zvýšená opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí a dospívající ≥ 12 let

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 3 076 dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let, kteří se účastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamid-hydrochloridem při léčbě průjmu. Z těchto se 26 studií týkalo akutního průjmu (N = 2755) a 5 studií se týkalo chronického průjmu (N = 321).

Nejčastěji hlášené (tj. s incidencí $\geq 1\%$) nežádoucí účinky v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem u akutního průjmu: zácpa (2,7 %), plynatost (1,7 %) bolest hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %). V klinických studiích u chronického průjmu byly nejčastěji hlášené (tj. s incidencí $\geq 1\%$) nežádoucí účinky: plynatost (2,8 %), zácpa (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závrať (1,2 %).

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky hlášené při užívání loperamid-hydrochloridu v klinických studiích (u akutního i chronického průjmu).

Četnosti výskytu jsou řazeny dle této konvenční klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence nežádoucích účinků hlášených při užívání loperamid-hydrochloridu v klinických studiích u dospělých a dospívajících starších 12 let

Třída orgánových systémů	Indikace	
	akutní průjem (N = 2 755)	chronický průjem (N = 321)
Poruchy nervového systému		
bolest hlavy	časté	méně časté
závrať	méně časté	časté
Gastrointestinální poruchy		
zácpa, nauzea, flatulence	časté	časté
abdominální bolest, abdominální diskomfort, sucho v ústech	méně časté	méně časté
bolest v nadbřišku, zvracení	méně časté	
dyspepsie		méně časté
abdominální distenze	vzácné	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
vyrážka	méně časté	

Údaje týkající se nežádoucích účinků loperamid-hydrochloridu po jeho uvedení na trh

Při postupu pro stanovení nežádoucích účinků loperamidu po uvedení léčivého přípravku na trh nebylo rozlišováno mezi indikacemi na chronický nebo akutní průjem nebo mezi dospělými a dětmi; proto nežádoucí účinky níže uvedené představují kombinaci indikací a předmětných populací. Nežádoucí účinky loperamidu zjištěné po uvedení léčivého přípravku na trh jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a preferované terminologie (PT) dle lékařského slovníku pro regulační aktivity (MedDRA):

Poruchy imunitního systému: reakce z přecitlivělosti, anafylaktická reakce (včetně anafylaktického šoku) a anafylaktoidní reakce.

Poruchy nervového systému: somnolence, ztráta vědomí, stupor, snížená úroveň vědomí, hypertonie a poruchy koordinace.

Poruchy oka: mióza.

Gastrointestinální poruchy: ileus (včetně paralytického ileu), megakolon (včetně toxického megakolonu) a glosodynie*.

* pozorováno jen u tablet dispergovatelných v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáň: bulózní erupce (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a multiformního erytému), angioedém, kopřivka a pruritus.

Poruchy ledvin a močových cest: retence moči.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: únava.

Údaje týkající se nežádoucích účinků v klinických studiích loperamid-hydrochloridu v pediatrické populaci

Pediatrická populace

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 607 pacientů ve věku 10 dní až 13 let, kteří se zúčastnili ve 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích s loperamid-hydrochloridem při léčbě akutního průjmu. Nežádoucí účinky loperamid-hydrochloridu byly u této populace všeobecně podobné těm, které se vyskytovaly v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem u dospělých, dětí ve věku 12 let a dospívajících starších 12 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování (včetně relativního předávkování způsobeného jaterní dysfunkcí) se mohou objevit útlum CNS (stupor, poruchy koordinace, ospalost, mióza, svalová hypertonie a dechový útlum), retence moči a ileus. Děti mohou být citlivější k účinkům na CNS než dospělí.

U jedinců, kteří požíli nadměrné dávky loperamidu, byly pozorovány srdeční příhody, jako je prodloužení QT intervalu a QRS komplexu, torsade de pointes, jiné závažné komorové arytmie, srdeční zástava a synkopa (viz bod 4.4). Rovněž byly hlášeny případy úmrtí. Předávkování může odhalit přítomnost Brugadova syndromu.

Léčba

Pokud se objeví příznaky předávkování, může být podán naloxon jako antidotum. Vzhledem ke skutečnosti, že délka působení loperamidu přesahuje účinek naloxonu (což může činit 1-3 hodiny), může nastat potřeba opakovaného podání naloxonu. Pacient má být proto nejméně 48 hodin pečlivě monitorován, aby mohl být včas rozpoznán případný útlum CNS.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroika, antipropulsiva, loperamid, ATC kód: A07 DA03

Mechanismus účinku

Loperamid se váže na opioidní receptory ve stěně střevní. Následně inhibuje uvolňování acetylcholinu a prostaglandinů, čímž zklidňuje propulzní peristaltiku a prodlužuje dobu střevní pasáže. Loperamid zvyšuje tonus análního sfinkteru, a snižuje tak inkontinenci a nutkání na stolici.

V randomizované dvojité zaslepené klinické studii s 56 pacienty s akutním průjmem, kteří užívali loperamid, byl pozorován nástup antidiaroického účinku do jedné hodiny po podání jednorázové dávky 4 mg.

Vzhledem k vysoké afinitě loperamidu ke stěně střevní a vysokému stupni biotransformace při prvním průchodu játry (first-pass metabolism) loperamid téměř neprostupuje do systémové cirkulace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Loperamid se snadno vstřebává ze střeva, ale je téměř úplně vychytáván játry, kde je metabolizován, konjugován a vylučován žlučí.

Distribuce

Studie distribuce u laboratorních potkanů vykazují vysokou afinitu loperamidu ke střevní stěně s přednostní vazbou na receptory longitudinální svalové vrstvy.

Eliminace

Eliminace probíhá převážně oxidativní N-demetylací, která je hlavní cestou odbourávání loperamidu. Biologický poločas loperamidu představuje u člověka přibližně 11 hodin s rozmezím 9-14 hodin. Vylučování nezměněného loperamidu a metabolitů se děje převážně stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie loperamidu u psů v denních dávkách až do 5 mg/kg/den (30násobek nejvyšší denní dávky pro člověka „Maximum Human Use Level“ (MHUL)) a 40 mg/kg/den (240-násobek MHUL) po 12 měsíců a u laboratorních potkanů po 18 měsíců neprokázaly jiný toxický účinek než snížení přírůstků hmotnosti a snížení přijímání potravy. „No Toxic Effect Levels“ (NTEL) činily v těchto studiích 1,25 mg/kg/den (8násobek MHUL) u psů a 10 mg/kg/den (60-násobek MHUL) u laboratorních potkanů.

Výsledky prováděných studií *in vivo* a *in vitro* prokázaly, že loperamid není genotoxický.

Nebyl prokázán kancerogenní potenciál. Ve studiích zaměřených na reprodukci u laboratorních potkanů byla ve velmi vysokých dávkách loperamidu (40 mg/kg/den - 240násobek MHUL) shledána narušená fertilita a fetální přežití v souvislosti s maternální toxicitou. Nižší dávky nevykázaly žádný účinek na maternální nebo fetální zdraví a neovlivnily peri- a postnatální vývoj.

Preklinické účinky byly pozorovány pouze v dávkách, které znamenaly značné navýšení nejvyšších dávek u člověka a jejich význam pro klinické použití je malý.

Z neklinického *in vitro* a *in vivo* hodnocení loperamidu nevyplývají v rámci jeho terapeuticky relevantního rozsahu koncentrací ani v souvislosti s podstatnými násobky tohoto rozsahu (až 47násobně) žádné významné srdeční elektrofyziologické účinky. Avšak při extrémně vysokých koncentracích v souvislosti s předávkováním (viz bod 4.4) má loperamid srdeční elektrofyziologické účinky, které spočívají v inhibici proudění draslíku (hERG- human Ether-a-go-go Related Gene) a sodíku a rozvoji arytmií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát.

Vrchní část tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172)

Spodní část tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), černý oxid železitý (E172), sodná sůl erythrosinu (E127)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bezbarvý průhledný PVC /Al), krabička.
Velikost balení: 8 a 20 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

49/071/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 5. 1992
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2020