

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
20210160	
Разрешение №	86/МКТМР-61453
24-01-2023	
Образец №	

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИМОДИУМ 2 mg твърди капсули  
IMODIUM 2 mg capsules, hard

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 2 mg лоперамидов хидрохлорид (loperamide hydrochloride).  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсулите съдържат бял прах и представляват тъмносиво тяло със зелена капачка.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

ИМОДИУМ се предписва за симптоматичен контрол на остра и хронична диария. При пациенти с илеостомия ИМОДИУМ може да се прилага за намаляване броя на изхожданията и количеството на изпражненията и за втвърдяване на консистенцията им.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### дозировка

##### Възрастни и деца над 6-годишна възраст:

Остра диария: началната доза е 2 капсули (4 mg) при възрастни и 1 капсула (2 mg) при деца; лечението продължава с приемането на 1 капсула (2 mg) след всяко разводнено изпражнение.

Хронична диария: началната доза е 2 (4 mg) капсули дневно при възрастни и 1 (2 mg) капсула дневно при деца; тази начална доза може да бъде променена с цел постигане на 1-2 оформени изпражнения на ден, което обикновено се постига с поддържаща доза 1-6 (2-12 mg) капсули дневно.

Максималната доза при остра и хронична диария е 8 (16 mg) капсули дневно при възрастни; при деца дозата трябва да бъде спрямо телесното тегло (3 капсули/20 kg), но не трябва да превишава дозата от 8 капсули на ден.

##### Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти в старческа възраст.

##### Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане.

##### Чернодробно увреждане:

Въпреки че няма фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане, лоперамидов хидрохлорид трябва да се използва с внимание при такива пациенти, поради редуцирания метаболизъм на първо преминаване (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").



#### Деца под 6 години:

За лечение с лоперамидов хидрохлорид при деца под 6 години, трябва да се използва подходяща фармацевтична форма.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Капсулите трябва да бъдат приемани с течност.

#### **4.3 Противопоказания**

ИМОДИУМ е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към лоперамидов хидрохлорид или някое от помощните вещества.

ИМОДИУМ не трябва да се използва при деца под 6-годишна възраст.

ИМОДИУМ не трябва да се използва като първоначална терапия при:

- пациенти с остра дизентерия, с кръв в изпражненията и висока температура;
- пациенти с остър улцерозен колит;
- пациенти с бактериален ентероколит, причинен от микроорганизми включително салмонела, шигела и кампилобактер;
- пациенти с псевдомембранозен колит, асоцииран с употребата на широкоспектърни антибиотици.

Лоперамидов хидрохлорид не трябва да се използва, когато е необходимо да се избегне потискане на перисталтиката, поради сериозен риск от значими последици, включващи чревна непроходимост, мегаколон и токсичен мегаколон. Приемът на лоперамидов хидрохлорид трябва да се преустанови незабавно, в случай че се развие констипация, подуване на корема или чревна непроходимост.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението на диария с лоперамидов хидрохлорид е само симптоматично. Винаги, когато е възможно да се установи основната етиология, трябва да се предписва специфична и подходяща (по показания) за нея терапия.

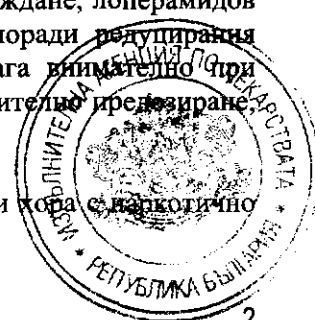
При пациенти с диария, особено при деца, може да настъпи водно-електролитен дефицит. В такива случаи прилагането на подходяща водно-електролитна заместителна терапия е най-важната мярка. Лоперамидов хидрохлорид не трябва да бъде даван на деца на възраст 2-6 години без лекарско предписание и наблюдение.

При остра диария, ако не се наблюдава клинично подобрение в рамките на 48 часа, прилагането на лоперамидов хидрохлорид трябва да бъде прекратено и на пациентите се препоръчва консултация с лекуващия лекар.

При пациенти със СПИН, лекувани от диария с лоперамидов хидрохлорид, терапията трябва да се преустанови при най-ранни симптоми на подуване на корема. Съобщават се изолирани случаи на запек с повишен риск от токсичен мегаколон при пациенти, болни от СПИН с инфекциозен колит, предизвикан от вирусни или бактериални патогени, лекувани с лоперамидов хидрохлорид.

Въпреки че няма фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане, лоперамидов хидрохлорид трябва да се използва с внимание при такива пациенти, поради редуцирания метаболизъм на първо преминаване. Това лекарство трябва да се прилага **внимателно** при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като то може да предизвика относително предозиране, водещо до токсичност на ЦНС.

Злоупотреба и неправилна употреба, като опиат-заместител, са описани при хора с наркотично пристрастяване (вижте т. 4.9 Предозиране).



Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada.

Във връзка с предозирание са съобщавани сърдечни събития, включващи удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsade de pointes*. Някои от случаите са имали летален изход (вж. точка 4.9 Предозирание). Пациентите не трябва да надвишават препоръчителната доза и/или препоръчаната продължителност на лечение.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) на капсула, т.е. по същество е „без натрий“.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Неклинични данни показват, че лоперамид представлява Р-гликопротеинов субстрат. Едновременното приложение на лоперамид (единична доза от 16 mg) с квинидин или ритонавир, които са Р-гликопротеинови инхибитори води до 2 до 3-кратно повишаване на плазмените нива на лоперамид. Клиничното значение на тези фармакокинетични взаимодействия с Р-гликопротеиновите инхибитори, когато лоперамид е приложен в препоръчителните дози, не е известно.

Едновременното приложение на лоперамид (4 mg единична доза) и итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеина, води до 3 до 4кратно увеличение на плазмените концентрации на лоперамид. В същото клинично изпитване гемфиброзил, CYP2C8 инхибитор, повишава лоперамид приблизително 2кратно. Комбинацията на итраконазол и гемфиброзил води до 4кратно увеличение на максималните плазмени нива на лоперамид и до 13кратно увеличение на общата плазмена експозиция. Тези увеличения не са свързани с ефекти от страна на централната нервна система (ЦНС), измерени чрез психомоторни тестове (т.е. субективна сънливост и Digit Symbol Substitution Test).

Едновременното приложение на лоперамид (16 mg единична доза) и кетоназол, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеина, води до 5кратно увеличение на плазмените концентрации на лоперамид. Това увеличение не е свързано с повишени фармакодинамични ефекти, измерени чрез пупилометрия.

Едновременното лечение с перорален дезмопресин води до 3кратно увеличение на плазмените концентрации на дезмопресин, дължащи се вероятно на забавения стомашно-чревен мотилитет.

Очаква се, че лекарства с подобни фармакологични свойства може да потенцират ефекта на лоперамид и че лекарства, които ускоряват стомашно-чревното преминаване, може да намалят ефекта му.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

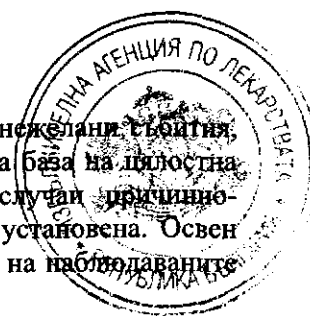
Не се препоръчва приложението на това лекарство по време на бременност. Поради това, бременните или кърмещи жени трябва да се консултират със своя лекар относно подходящото лечение.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението с лоперамидов хидрохлорид може да се наблюдават умора, виене на свят или сънливост, наред с другите диарийни синдроми. Поради това е препоръчително повишено внимание при шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В този раздел са представени нежеланите реакции. Нежеланите реакции са нежелани събития, които се смятат за свързани с използването на лоперамидов хидрохлорид, на база на цялостна оценка на наличната информация за нежеланите събития. В отделни случаи причинно-следствена връзка с лоперамидов хидрохлорид не може да бъде надеждно установена. Освен това, клиничните проучвания се провеждат при различни условия, честотите на наблюдаваните



нежелани реакции в клиничните проучвания на едно лекарство не могат да бъдат пряко сравнени с честотите при клинични проучвания на друго лекарство и може да не отразяват честотите, наблюдавани в клиничната практика.

### Данни от клинични проучвания

#### Възрастни и деца на 12 и повече години

##### *Остра диария*

Безопасността на лоперамидов хидрохлорид е оценявана при 2755 възрастни и деца на 12 и повече години, участвали в 26 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамидов хидрохлорид, прилаган за лечение на остра диария.

Нежеланите реакции съобщени от  $\geq 1\%$  от пациенти, лекувани с лоперамидов хидрохлорид са представени в таблица 1.

**Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени от  $\geq 1\%$  от пациенти лекувани с лоперамидов хидрохлорид, в 26 клинични изпитвания при остра диария**

Системо-органична класификация Нежелана реакция	Лоперамидов хидрохлорид % (N=2755)
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Главоболие	1,2
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Запек	2,7
Метеоризъм	1,7
Гадене	1,1

Нежеланите реакции, съобщени от  $<1\%$  от пациентите лекувани с лоперамидов хидрохлорид (N=2755), са представени в таблица 2.

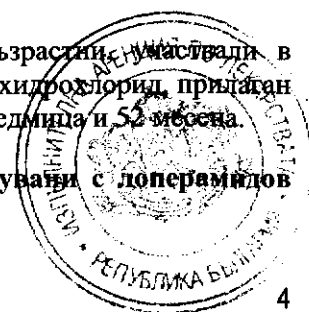
**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени от  $<1\%$  от пациенти, лекувани с лоперамидов хидрохлорид, в 26 клинични изпитвания при остра диария**

Системо-органична класификация Нежелана реакция
<b>Нарушения на нервната система</b>
Замаяност
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>
Сухота в устата
Болка в корема
Повръщане
Коремна дискомфорт
Болка в горната част на корема
Подуване на корема
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>
Обрив

##### *Хронична диария*

Безопасността на лоперамидов хидрохлорид е оценявана при 321 възрастни, участвали в 5 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамидов хидрохлорид, прилаган за лечение на хронична диария. Периодът на лечение е вариал между 1 седмица и 52 месеца.

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени от  $\geq 1\%$  от пациенти лекувани с лоперамидов хидрохлорид, в 5 клинични изпитвания при хронична диария**



Системо-органна класификация Нежелана реакция	Лоперамидов хидрохлорид % (N=321)
Нарушения на нервната система Замаяност	1,2
Стомашно-чревни нарушения Запек	2,8
Метеоризъм	2,2
Гадене	1,2

Таблица 4: Нежелани реакции, съобщени от <1% от пациенти, лекувани с лоперамидов хидрохлорид, в 5 клинични изпитвания при хронична диария

Системо-органна класификация Нежелана реакция
Нарушения на нервната система Главоболие
Стомашно-чревни нарушения Болка в корема Сухота в устата Коремен дискомфорт Диспепсия

*Педиатрична популация (под 12 години)*

*Остра диария*

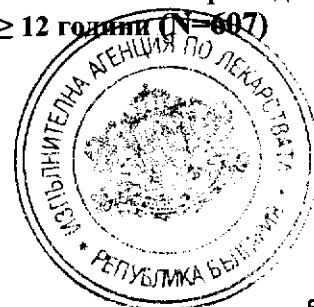
Безопасността на лоперамидов хидрохлорид е оценена при 607 пациенти на възраст от 10 дни до 13 години, които са участвали в 13 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамидов хидрохлорид, използван за лечение на остра диария. Нежеланите реакции, съобщени за пациенти  $\geq 1\%$  лекувани с лоперамидов хидрохлорид са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Нежелани реакции, съобщени за  $\geq 1\%$  пациенти на възраст <12 години лекувани с лоперамидов хидрохлорид в 13 клинични изпитвания при остра диария

Системо-органна класификация Нежелана реакция	Лоперамидов хидрохлорид % (N=607)
Стомашно-чревни нарушения Повръщане	1,2

Таблица 6: Нежелани реакции, съобщени при <1% при употребата на лоперамидов хидрохлорид от 13 клинични проучвания при пациенти на възраст  $\geq 12$  години (N=607)

Системо-органна класификация
Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на нервната система



Безсъние
Замаяност
Главоболие
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>
Гедене
Болка в корема
Запек
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>
Обрив

### Нежелани лекарствени реакции при постмаркетингови проучвания за лоперамидов хидрохлорид

Нежеланите реакции, първо, идентифицирани по време на постмаркетинговия опит с лоперамидов хидрохлорид са включени в таблица 7. Честотата е представена според следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ); много редки ( $<1/10\ 000$ ); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7: Нежелани реакции, наблюдавани по време на постмаркетинговия опит с лоперамидов хидрохлорид по честота на съобщаване при възрастни и педиатрични пациенти

Нарушения на имунната система <i>Много редки</i>	Реакция на свръхчувствителност, анафилактична реакция (включително анафилактичен шок) и анафилактоидна реакция
Нарушения на нервната система <i>Много редки</i>	Нарушение на координацията, потиснато ниво на съзнание, хипертония, загуба на съзнание, сънливост, ступор
Нарушения на очите <i>Много редки</i>	Миоза
Стомашно-чревни нарушения <i>Много редки</i>  <i>С неизвестна честота</i>	Илеус (включително паралитичен илеус), мегаколон <sup>a</sup> (включително токсичен мегаколон), глосодиния <sup>b</sup> Остър панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Много редки</i>	Ангиодем, булозен обрив (включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе), сърбеж, уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <i>Много редки</i>	Задръжка на урина



<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>  <b>Много редки</b>	Умора
---	-------

<sup>a</sup>Вижте т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

<sup>b</sup>Съобщени само за таблетките, диспергиращи се в устата

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми*

В случай на предозиране (включително и относително предозиране в резултат на чернодробна дисфункция) е възможно да настъпи потискане функцията на ЦНС (ступор, нарушена координация, сомнолентност, миоза, мускулна хипертония, респираторна депресия), задръжка на урина и илеус. Децата в сравнение с възрастните са по-чувствителни към ефектите върху ЦНС.

При лица, погълнали свръхдоза лоперамид, са наблюдавани сърдечни събития като удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsade de pointes*, други сериозни камерни аритмии, спиране на сърдечната дейност и синкоп (вж. Точка 4.4). Има съобщения и за случаи с летален изход. Злоупотреба, неправилна употреба и/или предозиране с прекомерно големи дози лоперамид могат да доведат до синдрома на Brugada.

Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada.

##### *Лечение*

В случай на поява на признаци на предозиране на ЦНС, като антидот може да се приложи налоксон. Тъй като продължителността на действие на лоперамид е по-голяма от тази на налоксон (1-3 часа), може да се приложи повторно лечение с налоксон. Ето защо пациентът следва да бъде под строг контрол най-малко 48 часа за установяване на евентуална депресия на ЦНС.

Тъй като начините за справяне с предозирането непрекъснато се развиват, препоръчително е свързване с Бърза помощ.

При прекратяване са наблюдавани случаи на синдром на отнемане на лекарството при лица, злоупотребяващи, неправилно употребяващи или умишлено предозиращи с прекалено големи дози лоперамид.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антипропулсиви, АТС код: А07 DA03.

#### Механизъм на действие

Лоперамид се свързва с опиагните рецептори в чревната стена. В резултат на това той инхибира отделянето на ацетилхолин и простагландини като по този начин намалява пропулсивната перисталтика и удължава транзитното време през червата. Лоперамид повишава тонуса на аналния сфинктер като така намалява неспособността за задържане и напрежението.

В двойно-сляпо рандомизирано клинично проучване при 56 пациенти с остра диария, които приемат лоперамид, се наблюдава начало на антидиаричното действие в рамките на един час след еднократна доза от 4 mg.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

По-голяма част от погълнатия лоперамид се абсорбира от червата като в резултат на метаболизма при първо преминаване, системната бионаличност е само около 0,3%. Различните фармацевтични форми на лоперамидов хидрохлорид (твърди и меки капсули, обвити или необвити таблетки, дъвчащи или диспергиращи се в устата таблетки, перорален разтвор) са биоеквивалентни по отношение на скоростта и степента на абсорбция на лоперамид.

#### Разпределение

Проучвания за разпределението при плъхове показват висок афинитет към чревната стена с предпочитание към свързване с рецептори на надлъжния мускулен слой. Свързването на лоперамид с плазмените протеини е 95%, предимно с албумин. Предклинични данни показват, че лоперамид е субстрат на Р-гликопротеин.

#### Биотрансформация

Лоперамид почти напълно се извлича от черния дроб, където главно се метаболизира, конюгира и отделя чрез жлъчката. Оксидативното N-деметиране е главният метаболитен път за лоперамид и се осъществява основно чрез CYP3A4 и CYP2C8. Поради много високия ефект на първо преминаване, плазмените концентрации на непромененото лекарство остават изключително ниски.

#### Елиминиране

Времето на полуживот на лоперамид при човека е около 11 часа, с обхват 9-14 часа. Отделянето на непроменения лоперамид и неговите метаболити става главно чрез фекалиите.

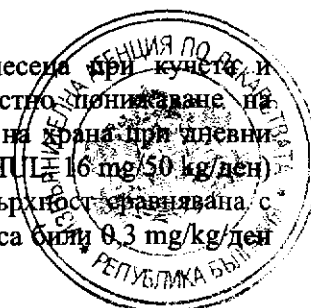
#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Няма проведени фармакокинетични проучвания при педиатрична популация. Очаква се фармакокинетичното поведение на лоперамид и лекарствените взаимодействия с лоперамид да бъдат подобни на тези при възрастни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните изследвания на лоперамид с продължителност 12 месеца при кучета и 18 месеца при плъхове не показват друг токсичен ефект, освен известно понижаване на телесното тегло или намаление на наддаването на тегло и консумацията на храна при дневни дози, до 5 mg/kg/ден (8 пъти максималното ниво на употреба при хора – МНУЛ ~~16 mg/50 kg/ден~~) и 40 mg/kg/ден (20 пъти МНУЛ) съответно, въз основа на телесната повърхност, сравнявана с дозата (mg/m<sup>2</sup>). Нивата безтоксичен ефект (NOAEL) при тези изследвания са били 0,3 mg/kg/ден





(приблизително 0,5 пъти МНУЛ) и 2,5 mg/kg/ден (приблизително 1,3 пъти МНУЛ) съответно при кучета и плъхове.

Лоперамид няма значими електрофизиологични ефекти върху сърцето в терапевтично приложимия обхват на концентрации и при значителни, кратни на този обхват, стойности (до 47-кратни). Обаче при свръхвисоки концентрации, свързани с предозиране (вж. точка 4.4), лоперамид има електрофизиологично действие върху сърцето, състоящо се в инхибиране на калиевите (hERG) и натриевите потоци и аритмии при *in vitro* и *in vivo* модели при животни.

#### Карциногенност и мутагенност

Не е установен карциногенен потенциал. Резултатите от *in vivo* и *in vitro* изследвания, показват, че лоперамид не е генотоксичен.

#### Репродуктивна токсичност

В репродуктивните изследвания, при които плъхове са третирани по време на бременност и/или кърмене, много високи дози лоперамид (40 mg/kg дневно - 20 пъти над МНУЛ) водят до токсичност на майките, увреден фертилитет и намалена преживяемост на плодовете/малките плъхчета. По-ниски дози NOAEL ( $\geq 10$  mg/kg – 5 пъти МНУЛ) не показват ефект върху здравето на майките и плодовете и не са повлияли пери- и постнаталното развитие.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
талк  
магнезиев стеарат

Състав на празната желатинова капсула:

жълт железен оксид (E172)  
индиготин (E132)  
титанов диоксид (E171)  
желатин  
черен железен оксид (E 172)  
еритрозин (E 127)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Капсулите ИМОДИУМ са сиво/зелени на цвят, съдържащи бял прах. Всяка картонена опаковка съдържа 6 капсули, опаковани в блистер от прозрачно PVC/алуминиево фолио.



## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер: 20010160

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първа регистрация: 19.01.2001 г.

Дата на подновяване: 07.06.2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2022

