

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMODIUM Instant 2 mg orodispersible tablets
ИМОДИУМ Инстант 2 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg лоперамидов хидрохлорид (loperamide hydrochloride).

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 750 mg аспартам (E951) и ментовият аромат съдържа следи от сулфити.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.
Бели, кръгли лиофилизирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ИМОДИУМ Инстант се предписва за симптоматичен контрол на остра и хронична диария. При пациенти с илеостомия ИМОДИУМ Инстант 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:

Възрастни: Препоръчителната началната доза е 4 mg лоперамидов хидрохлорид (2 таблетки, диспергиращи се в устата) перорално, последвани от 2 mg лоперамидов хидрохлорид (1 таблетка, диспергираща се в устата) след всяко разводнено изпражнение, но не трябва да превишава дозата от 16 mg лоперамидов хидрохлорид (8 таблетки, диспергиращи се в устата) на ден.

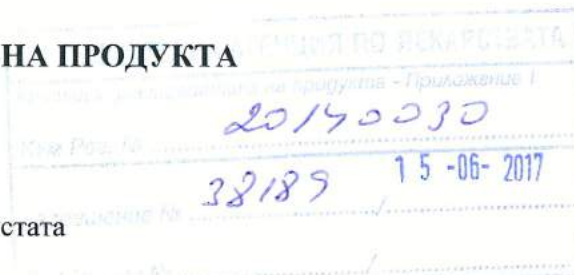
Деца: Препоръчителната началната доза е 2 mg лоперамидов хидрохлорид (1 таблетка, диспергираща се в устата) перорално, последвана от 2 mg лоперамидов хидрохлорид (1 таблетка, диспергираща се в устата) след всяко разводнено изпражнение, но не трябва да превишава дозата от 6 mg лоперамидов хидрохлорид (3 таблетки, диспергиращи се в устата) /20 kg на ден.

Хронична диария:

Възрастни: Обичайната доза е 4 mg лоперамидов хидрохлорид (2 таблетки, диспергиращи се в устата).

Деца: Обичайната доза е 2 mg лоперамидов хидрохлорид (1 таблетка, диспергираща се в устата).

Началната доза може да бъде променена с цел постигане на 1-2 оформени изпражнения на ден, което обикновено се постига с поддържаща доза 2–12 mg лоперамидов хидрохлорид (1-6 таблетки, диспергиращи се в устата) дневно.



Деца под 6 години:

Диспергиращите се таблетки не трябва да се използват при деца под 6 години.

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

Максималната доза при остра и хронична диария е 8 таблетки (16 mg) дневно при възрастни; при деца дозата трябва да бъде спрямо телесното тегло (3 таблетки/ 20 kg), но не трябва да превишава дозата от 8 таблетки 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, Имодиум Инстант трябва да се използва с внимание при такива пациенти, поради редуцирания метаболизъм на първо преминаване (вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките, диспергиращи се в устата трябва да се поставят върху езика. Таблетките се разтварят и се поглъщат със слюнка. Няма нужда от допълнителен прием на течност.

4.3 Противопоказания

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

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

ИМОДИУМ Инстант 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 подобрене 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 Имодиум Инстант, 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.

Има съобщения за сърдечносъдови събития, включващи удължаване на QT-интервала и Torsades de Pointes, във връзка с предозиране. Някои от случаите са имали летален изход (вж. точка 4.9). Пациентите не трябва да надвишават препоръчителната доза и/или препоръчителната продължителност на лечение.

Сулфитите могат да причинят алергични реакции, най-често симптоми на астма. Реакции на алергичен ринит като уртикария и анафилаксия могат да бъдат наблюдавани.

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

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 2-3кратно повишаване на плазмените нива на лоперамид. Клиничното значение на тези фармакокинетични взаимодействия с Р-гликопротеиновите инхибитори, когато лоперамид е приложен в препоръчителните дози (2 mg, до 16 mg максимална дневна доза), не е известно.

Едновременното приложение на лоперамид (4 mg единична доза) и итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеина, води до от 3 до 4-кратно увеличение на плазмените концентрации на лоперамид. В същото клинично изпитване гемфиброзил, CYP2C8 инхибитор, повишава лоперамид приблизително 2-кратно. Комбинацията на итраконазол и гемфиброзил води до 4-кратно увеличение на максималните плазмени нива на лоперамид и до 13-кратно 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 кетоконазол, инхибитор на CYP3A4 и Р-гликопротеина, води до 5-кратно 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 3-кратно увеличение на плазмените концентрации на дезмопресин, дължащо 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, базирани 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 показани в таблица 1.

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

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



Нежеланите реакции съобщени от <1% от пациенти лекувани с лоперамидов хидрохлорид (N=2755) са показани в таблица 2.

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

Системо-органна класификация
Нежелана реакция
Нарушения на нервната система
Замаяност
Стомашно-чревни нарушения
Сухота в устата
Болка в корема
Повръщане
Коремна дискомфорт,
Болка в горната част на корема
Подуване на корема
Нарушения на кожата и подкожната тъкан
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 варира между 1 седмица и 52 месеца.

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

Системо-органна класификация Нежелана реакция	Лоперамидов хидрохлорид % (N=2755)
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 на хронична диария

Системо-органна класификация
Нежелана реакция
Нарушения на нервната система
Главоболие
Стомашно-чревни нарушения
Болка в корема
Сухота в устата
Коремна 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	Лоперамидов хидрохлорид %
Нежелана реакция	(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 ≥ 12 години (N=607)

Системо-органна класификация
Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на нервната система
Безсъние Замайване Главоболие
Стомашно-чревни нарушения
Гедене Болка в корема Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан
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 $< 1/1000$); и много редки ($< 1/10\ 000$).

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>	Илеус (включително паралитичен илеус), мегаколон ^a (включително токсичен мегаколон), глосодиния ^b
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
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Много редки</i>	Умора

^aВижте т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

^bСъобщени 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
София 1303
тел.: +359 2 8903417
e-mail: bda@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, смущения в координацията, сомнолентност, миоза, мускулна хипертония, респираторна депресия), задръжка на урина и илеус. Децата в сравнение с възрастните са по-чувствителни към ефектите върху ЦНС.

При хора, които са предозирали лоперамидов хидрохлорид са наблюдавани сърдечносъдови събития, като удължаване на QT-интервала, Torsades de Pointes, други серизони вентрикуларни аритмии, спиране на сърдечната дейност и синкоп (вж. точка 4.4). Съобщени са и случаи с летален изход.

Лечение

В случай на предозиране, трябва да се започне ЕКГ мониторинг за удължаване на QT интервала. При 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 лечението на предозирането непрекъснато се развива, е препоръчителен контакт с Център за контрол/лечение на отравяне (ако има такъв), за да се даде възможно най-актуална препоръка за лечение на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипропулсиви, АТС код: A07 DA03.

Механизъм на действие

Лоперамид се свързва с опиятните 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.

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 до 12 месеца при кучета и 18 месеца при плъхове не показват друг токсичен ефект, освен известно понижаване на телесното тегло или намаление на наддаване 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/m²).

Нивата на нетоксичен ефект (NOAEL) при тези изследвания са 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.

Неклиничната *in vitro* и *in vivo* оценка на лоперамид не показва 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.

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 (≥ 10 mg/kg – 5 пъти МНУЛ) не показват ефект върху здравето на майките и плодовете и не са повлияли перинаталното развитие.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

желатин
манитол
аспартам
ментов аромат
натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ИМОДИУМ Инстант е опакован сoпв PVC/Алуминиеви блистери съдържащи 6, 12, 18 или 24 таблетки, диспергиращи се в устата. Не всички видове опаковки могат да бъдат на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Таблетките, диспергиращи се в устата, са крехки и не трябва да се натискат през блистера, тъй като могат да се повредят. За да извадите таблетка от блистера:

- издърпайте ръба на фолиото
- разкъсайте изцяло фолиото
- натиснете таблетката
- вземете таблетката

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

McNeil Products Limited
c/o Johnson&Johnson Ltd.,
Foundation Park, Roxborough Way,
Maidenhead, Berkshire, SL6 3 UG
Обединено Кралство

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140030



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

03.02.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2017

