

## 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 tmavě zelené barvy, spodní část světle zelené 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<br>v kilogramech (kg) | Nejvyšší počet tobolek léčivého<br>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:

- u pacientů s akutní dyzenterii (charakterizovanou přítomností krve ve stolici a vysokou horečkou),

- u pacientů s akutní ulcerózní kolitidou,
- u pacientů s bakteriální enterokolitidou způsobenou invazivními organismy, k nimž patří např. *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*,
- 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 tračníku, platí následující specifická opatření a upozornění týkající se použití:

- pacienti mají užívat přípravek IMODIUM ke zvládnutí příznaků dráždivého tračníku pouze v případě, pokud lékař v minulosti stanovil diagnózu syndromu dráždivého tračníku
- pacienti se mají poradit s lékařem, pokud jsou ve věku 40 let a starší a příznaky syndromu dráždivého tračníku se po určité období nevyskytly
- pacienti se mají poradit s lékařem, pokud jsou ve věku 40 let a starší a obraz příznaků syndromu dráždivého tračníku v současnosti se odlišuje od předešlých příznaků syndromu dráždivého tračníku
- 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 Brugadaova 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  $\geq 12$  let*

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 3 076 dospělých a dospívajících ve věku  $\geq 12$  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<br>( $N = 2\,755$ ) | chronický průjem<br>( $N = 321$ ) |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                           |                                   |                                   |
| bolest hlavy                                               | časté                             | méně časté                        |
| závrať                                                     | méně časté                        | časté                             |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                          |                                   |                                   |
| 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     |            |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b> |            |            |
| 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 glosodynne\*.

\* pozorováno jen u tablet dispergovatelných v ústech

**Poruchy kůže a podkožní tkáně:** 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](http://www.sukl.cz/nahlasit)

nezadoucí účinek.

#### **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 požili 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 Brugada 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: antidiarika, 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 antidiarického 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.

Tobolku tvoří: žlutý oxid železitý, černý oxid železitý, patentní modř V, erythrosin, oxid titaničitý a želatina.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (bezbarvý průhledný PVC /Al), krabička.

Velikost balení:  
20 tvrdých tobolek.

**Upozornění:**

Text na blistru je ve francouzském jazyce.  
Překlad textu je uvedený v Příbalové informaci.

**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**

Janssen-Cilag, 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy les Moulineaux Cedex 9, Francie

**SOUBĚŽNÝ DOVOZCE**

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

49/071/92-S/C/PI/001/15

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. 2. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 1. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 4. 2021