

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ДІАРЕМІКС (DIAREMIX)

Склад:

діючі речовини: *Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans/Lb.sporogenes)*, лопераміду гідрохлорид, дицикловерину гідрохлорид;

1 капсула містить *Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans/Lb.sporogenes)* 60 млн. спор, лопераміду гідрохлориду 2 мг, дицикловерину гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний;

оболонка капсули: кармоїзин (E 122), понсо 4R (E 124), жовтий захід FCF (E 110), титану діоксид (E 171), желатин, заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з корпусом білого кольору та кришечкою червоного кольору, що містять порошок кристалічний з крупинками різного розміру від світло-жовтого до жовтого кольору і/або рожевого.

Фармакотерапевтична група. Лоперамід, комбінації. Код АТХ А07D А53.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Діаремікс – це комбінований препарат, до складу якого входять лоперамід, дицикловерину гідрохлорид та *Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb.sporogenes))*.

Лоперамід чинить антидіарейну дію, зумовлену зниженням перистальтики кишечника, що забезпечує уповільнення просування його вмісту та підвищення часу абсорбції води та електролітів.

Лоперамід збільшує тонус анального сфінктера, що забезпечує утримання калових мас та зниження позивів до дефекації, практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр та не спричиняє залежності та звикання.

Дицикловерину гідрохлорид має антихолінергічну активність та безпосередньо розслаблює гладку мускулатуру.

Lb.sporogenes містяться у формі життєздатних спор. Спори бактерій активізуються у шлунку, потім у дванадцятипалій кишці переходять у живу вегетативну форму та створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника за рахунок продукування L(+) молочної кислоти. Інгібуюча дія виявляється відносно таких патогенних мікроорганізмів як: ентерококи, кишкова паличка, сальмонела, шигела, протей, синьогнійна паличка, вібріон, дріжджові гриби та ін. *Lb.sporogenes*.

Фармакокінетика.

Лоперамід є високо специфічною речовиною для стінок кишечника, досягає системної циркуляції у обмеженому об'ємі і практично не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Поріг центральної дії набагато перевищує дозу, що має максимальний ефект проти діареї.

Лопераміду гідрохлорид легко абсорбується з кишечника, але майже повністю екстрагується та метаболізується печінкою, де він кон'югується та виділяється з жовчю.

Період напіввиведення лопераміду у людини в середньому дорівнює 11 годин (9–14 годин). Зв'язування з протеїнами плазми становить 95 %, переважно з альбумінами. Виділення відбувається в основному з калом.

Період напіврозпаду дицикловерину в плазмі – 4–6 годин.

Дицикловерин екскретується переважно нирками (79,5 %).

Lb.sporogenes є досить стабільними, вони стійкі до високих температур, кислотності шлунка, жовчі та багатьох антибактеріальних препаратів. Спори після утворення вегетативної форми

поновлюються шляхом простого поділу ядра клітини в кишечнику, збільшуючи стаціонарну кількість бактерій і поступово виробляючи молочну кислоту.

Клінічні характеристики.

Показання.

Діарея різної етіології:

гостра та хронічна, алергічна, психоемоційна, пов'язана з резекцією або опроміненням/радіотерапією різних пухлин кишечника;

спричинена зміною режиму харчування та якісного складу їжі (діарея мандрівника);

при синдромі подразненого кишечника з діареєю.

Протипоказання.

Діаремікс протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до будь-якого з його компонентів, щоб запобігти тяжким шкірним проявам, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та мультиформну еритему. Дитячий вік до 12 років; кишкова непрохідність (у т.ч. при необхідності уникати пригнічення перистальтики), мегаколон та токсичний мегаколон; гострий виразковий коліт або псевдомембранозний коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії; гемоколіт, бактеріальний ентероколіт, спричинений мікроорганізмами родини *Salmonella*, *Shigella* та *Campylobacter*; гостра діарея з супутньою гарячкою та випорожненнями з домішками крові; тяжкі порушення функції печінки, необхідної для метаболізму препарату (оскільки це може призвести до відносного передозування). Гостра дизентерія, що характеризується наявністю крові у випорожненнях та підвищеною температурою тіла.

Обструкція/стеноз шлунково-кишкового тракту, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, рефлюкс-езофагіт, аденома передміхурової залози з утрудненим сечовипусканням, глаукома, міастенія.

Необхідно негайно припинити прийом лікарського засобу, якщо розвивається запор, здуття живота або часткова кишкова непрохідність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У зв'язку з тим, що до складу Діареміксу входить лоперамід, його не рекомендується призначати разом з атропіном та іншими холінолітичними препаратами (для запобігання взаємному підсиленню ефектів), еритромицином, метоклопрамідом. Холестирамін рекомендується призначати не пізніше ніж за 2 години до прийому Діареміксу.

Дітям не застосовувати одночасно лікарські препарати, що мають пригнічувальну дію на центральну нервову систему.

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

Супутнє застосування лопераміду (4 мг одноразово) та ітраконазолу, інгібітору СYP3A4 та Р-глікопротеїну, призводило до 3–4-разового збільшення концентрацій лопераміду в плазмі крові. У цьому ж дослідженні інгібітор СYP2C8 гемфіброзил підвищував вміст лопераміду приблизно у 2 рази. Комбіноване застосування ітраконазолу та гемфіброзилу призводило до 4-разового збільшення максимального вмісту лопераміду у плазмі крові та 13-разового збільшення загальної концентрації у плазмі крові. Це підвищення не було пов'язане з впливом на центральну нервову систему.

Супутнє застосування лопераміду (16 мг одноразово) та кетоконазолу, інгібітору СYP3A4 і Р-глікопротеїну, призводило до 5-разового підвищення концентрації лопераміду у 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 триразового підвищення концентрації десмопресину у 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 транзит їжі по шлунково-кишковому тракту, можуть знижувати його дію.

Ефекти дицикловерину, який входить до складу препарату, у тому числі побічні, можуть підсилювати лікарські засоби з антихолінергічною активністю: амантадин, антиаритмічні препарати (наприклад, квінідин), антигістамінні, антипсихотичні препарати (наприклад, фенотіазини), бензодіазепіни, інгібітори моноаміноксидази (МАО), снодійні, знеболювальні (наприклад, меперидин), нітрати та нітрити, симпатоміметичні препарати, трициклічні антидепресанти та інші препарати, що чинять антихолінергічну дію.

Антихолінергічні препарати, до яких відноситься дицикловерин, посилюють дію препаратів проти глаукоми. Антихолінергічні препарати у разі збільшеного внутрішньоочного тиску можуть бути шкідливими, якщо їх приймати разом з такими препаратами як кортикостероїди. Вони можуть вплинути на всмоктуваність у шлунково-кишковому тракті різних препаратів, таких як дигоксин, що може призвести до збільшення концентрації дигоксину в сироватці крові; можуть посилити дію препаратів, що змінюють моторику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід. У зв'язку з тим, що антацидні препарати можуть перешкоджати всмоктуванню антихолінергічних препаратів, слід уникати одночасного прийому цих засобів. Сповільнення антихолінергічними засобами секреції соляної кислоти протидіє дії речовин, що застосовуються для лікування ахлоргідрії або тестування шлункової секреції.

Особливості застосування.

Лікування діареї носить симптоматичний характер. Застосування препарату не замінює проведення етіотропної терапії діареї, якщо можна визначити етіологію захворювання (або зазначено, що потрібно це зробити), то за можливістю слід проводити специфічне лікування та проводити заходи для компенсації порушення водно-електролітного балансу.

У хворих з діареєю, особливо у дітей, може виникнути дегідратація та дисбаланс електролітів. У таких випадках найважливішим заходом є застосування замісної терапії для поповнення рідини та електролітів. Застосування лікарського засобу Діаремікс не замінює введення відповідної кількості рідини та відновлення електролітів.

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

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

Зловживання або неправильне застосування лопераміду як опіоїдного замінника було описано у осіб із опіоїдною залежністю.

Слід бути обережним при застосуванні Діареміксу пацієнтам з порушенням функції печінки через уповільнення метаболізму першого проходження. Пацієнтам з порушенням функції печінки слід перебувати під ретельним наглядом з метою своєчасного виявлення ознак токсичного ураження центральної нервової системи.

Лікарські препарати, що подовжують час проходження, можуть призвести до розвитку токсичного мегаколону у пацієнтів цієї групи.

З обережністю потрібно застосовувати Діаремікс при нейропатіях, порушенні функції нирок (зниження виведення нирками може підвищувати ризик побічних ефектів), гіпертиреозі, артеріальній гіпертензії, захворюваннях серця (ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність, тахіаритмія), грижі стравохідного отвору діафрагми в осіб літнього віку, при діареях інфекційної природи.

При діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечника, Діаремікс 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 кишечника (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 кишечника;
- тяжкий запор;

- нудота або блювання;
- втрата апетиту або зменшення маси тіла;
- утруднене або болісне сечовипускання;
- лихоманка;
- нещодавня подорож за кордон.

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

Необхідно виключити наявність у пацієнта тахікардії, оскільки дицикловерин може збільшити частоту серцевих скорочень. Для лопераміду не характерні виражені кардіологічні ускладнення в межах діапазону терапевтичних концентрацій. Але при суттєвому перевищенні цих значень (до 47 разів) лоперамід демонструє кардіологічні ускладнення: пригнічення калієвого (hERG) та натрієвого потоків і аритмії на тваринних моделях *in vivo* та *in vitro*.

Були отримані повідомлення про порушення серцевої діяльності, що включають подовження інтервалу QT, подовження комплексу QRT, *torsades de pointes*, при прийомі лопераміду в дозі, що перевищує рекомендовану (див. розділ «Передозування»). У деяких випадках повідомлялося про летальний наслідок. Пацієнтам не слід перевищувати рекомендовану дозу препарату і/або тривалість прийому.

Якщо препарат приймають для контролю нападів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечника, що був попередньо діагностований лікарем, і клінічного покращення не спостерігається протягом 48 годин, потрібно припинити застосування лопераміду гідрохлориду і звернутися до лікаря.

Забороняється застосування лопераміду у ситуаціях, коли слід уникати пригнічення перистальтики через можливий ризик серйозних наслідків, таких як мегаколон і токсичний мегаколон.

Дицикловерин слід призначати з обережністю при затримці сечі та гіпертрофії передміхурової залози, неспецифічному виразковому коліті (небезпека виникнення паралітичної непрохідності). Може посилювати гастроєзофагеальний рефлюкс.

Необхідно враховувати, що у хворих, які приймають антихолінергічні препарати, у тому числі дицикловерину гідрохлорид, може виникати психоз, сплутаність свідомості, дезорієнтація, атаксія, підвищена втомлюваність, або навпаки – ейфорія, збудження, безсоння, афективний стан. Зазвичай ці симптоми зникають протягом 12–24 годин після припинення застосування препарату. При високій температурі навколишнього середовища дицикловерину гідрохлорид, знижуючи потовиділення, спричиняє підвищення температури тіла з ризиком виникнення теплового удару. При появі відповідних симптомів необхідно припинити прийом препарату і звернутися до лікаря.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактози моногідрат, тому якщо у вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Кармоїзин (E 122), понсо 4R (E 124), жовтий захід FCF (E 110) можуть спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

При необхідності застосування лікарського засобу годування груддю слід припинити.

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

Під час лікування Діареміксом слід утримуватись від керування транспортними засобами та роботи, що вимагає підвищеної концентрації уваги.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати дорослим та дітям віком від 12 років 2–3 рази на день незалежно від прийому їжі. Капсули ковтати не розжовуючи, запивати великою кількістю рідини.

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

Початкова доза становить 2 капсули, далі після кожного рідкого випорожнення приймати по 1 капсулі.

Максимальна добова доза при гострій діарейі не повинна перевищувати 6 капсул.

Якщо протягом 2 днів не вдається досягнути терапевтичного ефекту, необхідно переглянути тактику лікування.

При хронічній діарейі початкова доза становить 2 капсули, далі — по 1 капсулі після кожного випорожнення, поступово зменшуючи дозу залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та характеру захворювання до 1 капсули на день.

Після досягнення нормальної консистенції випорожнень або при відсутності дефекації протягом 12 годин прийом препарату слід припинити.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 6 капсул.

Добові та разові дози для дорослих та дітей віком від 12 років:

<i>Діаремікс</i>	<i>Діти віком від 12 років і дорослі</i>
Разова доза	2 капсули
Добова доза	4 капсули
Максимальна разова доза	2 капсули
Максимальна добова доза	6 капсул

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Симптоми.

При передозуванні (включаючи відносно передозування внаслідок порушення функції печінки) можливе пригнічення центральної нервової системи (сплутаність свідомості, дезорієнтація, короткочасна втрата пам'яті, галюцинації, дизартрія, атаксія, кома, ейфорія, зменшення тривожності, слабкість, інсомнія, ажитація та манірність, неадекватні емоційні реакції, ступор, порушення координації, сонливість, міоз, гіпертонус скелетних м'язів, пригнічення дихання), комплекс симптомів, подібних до кишкової непрохідності, затримка сечі, дизурія, головний біль, блювання, нудота, тахікардія, артеріальна гіпертензія або посилення проявів інших побічних реакцій.

Діти та пацієнти з порушенням функції печінки можуть бути більш чутливими до впливу на центральну нервову систему.

У осіб, що перевищили дози лопераміду, спостерігалось подовження інтервалу QT та/або серйозні шлуночкові аритмії, включаючи *torsades de pointes* (типу «пірует»), які асоціюються зі зловживанням або неправильним застосуванням лопераміду.

У осіб, які свідомо вживали вищі дози лопераміду (повідомлялось про дози від 40 до 792 мг на добу), спостерігались зупинка серця, синкопе. Також були зафіксовані летальні випадки (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Зловживання, неправильне використання та/або навмисне передозування з надмірно великими дозами може призвести до синдрому Бругада.

Лікування.

У разі передозування слід починати моніторинг ЕКГ. У випадку передозування пацієнту слід негайно звернутися до лікаря. Якщо з'являються симптоми передозування, як антидот можна застосовувати налоксон внутрішньовенно у дозі 0,4 мг/мл. Оскільки тривалість дії лопераміду довші за налоксон (1–3 години), може знадобитися повторне призначення налоксону. Для виявлення можливого пригнічення центральної нервової системи хворий має перебувати під ретельним наглядом не менше 48 годин, а також слід проводити симптоматичну терапію (промивання шлунка, призначення активованого вугілля).

Побічні реакції.

Дорослі та діти віком від 12 років

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), сухість шкіри та інші дерматологічні прояви.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок та анафілактоїдні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор; метеоризм; відчуття здуття; біль у верхній частині живота, спазми; коліки; біль та дискомфорт у животі; сухість у роті; спрага; втрата смаку; анорексія; диспепсія; нудота; блювання; мегаколон, включаючи токсичний мегаколон; кишкова непрохідність (включаючи паралітичну кишкову непрохідність).

З боку сечовидільної системи: порушення сечовипускання, затримка сечі.

Неврологічні розлади: запаморочення, головний біль, тремор, втрата свідомості, сплутаність свідомості, розлади мовлення, хвилювання (емоційне збудження), ступор, знервованість, сонливість, летаргія, безсоння, парестезії, порушення чутливості, оніміння, порушення координації, дискінезія, пригнічення свідомості, гіпертонус.

З боку органів зору: затуманення/нечіткість зору, диплопія, мідріаз, циклоплегія зору (параліч акомодатції), підвищення внутрішньоочного тиску, міоз.

Кардіальні розлади: тахікардія, відчуття серцебиття, підвищення артеріального тиску, артеріальна гіпертонія.

Дихальні розлади: диспное, апное, асфіксія, закладеність носа, чхання, гіперемія горла.

Інше: підвищена втомлюваність, загальна слабкість, слабкість у м'язах, імпотенція, пригнічення лактації, статева дисфункція; знижене потовиділення, підвищення температури тіла.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, 3 блістери у картонній коробці або по 8 капсул у блістері по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Метро Фармасьютикалс Приват Лімітед/ Metro Pharmaceuticals Private Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Unit II, Q-Road, Фазе IV, GIDC, Вадхван, Сурендранагар, Гуджарат, 363 035, Індія/
Unit II, Q-Road, Phase IV, GIDC, Wadhwan, Surendranagar, Gujarat, 363 035, India.

Заявник.

Мілі Хелскере Лімітед/ Mili Healthcare Limited.

Місцезнаходження заявника.

Файрфакс Хаус 15, Фалвуд Плейс, Лондон, WC1V 6AY, Велика Британія/
Fairfax House 15, Fulwood Place, London, WC1V 6AY, Great Britain.