



Imodium®
Loperamide HCl

NAMA PRODUK

IMODIUM® (loperamid hidroklorida)

BENTUK SEDIAAN DAN KEKUATAN

White, circular, biconvex tablet with "IMODIUM" inscription on one side and "JANSSEN JR-5" on the other side.

IMODIUM tablet salut selaput mengandung 2 mg loperamid hidroklorida per tablet.

Zat tambahan, lihat Daftar zat tambahan

KHASIAT

Farmakodinamik

Grup farmakoterapeutik: antipropulsif, ATC code: A07 DA03.

Cara kerja

Loperamide terikat pada reseptor opiate dinding usus sehingga menghamabt pelepasan asetilkolin dan prostaglandin yang mengakibatkan berkurangnya peristaltik propulsif dan meningkatkan waktu transit usus.

Loperamide meningkatkan tonus sfingter anus sehingga dapat mengurangi inkontinensia dan "urgency".

Loperamide sulit mencapai sirkulasi sistemik karena mempunyai afinitas yang tinggi terhadap dinding usus dan mengalami metabolisme lintas pertama yang tinggi.

Farmakokinetik

Absorpsi

Sebagian loperamid diserap dari usus, tetapi sebagai hasil dari metabolisme lintas pertama, bioavailabilitas sistemik hanya kira-kira 0.3%.

Distribusi

Uji distribusi pada usus tikus menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap dinding usus dan terikat pada reseptor yang terdapat pada lapisan otot longitudinal.

Ikatan protein plasma dari loperamide adalah 95%, terutama albumin. Data non-klinis telah menunjukkan bahwa loperamide merupakan substrat P-glikoprotein.

Metabolisme

Loperamide hampir sempurna diekstraksi oleh hati, pada waktu dimetabolisme terkonjugasi dan diekskresi melalui empedu.

Oksidatif N-demetilasi adalah jalur metabolik utama untuk loperamide, dan dimediasi terutama melalui CYP3A4 dan CYP2C8. Karena efek lintas pertama ini yang sangat tinggi, konsentrasi plasma obat yang tidak berubah tetap sangat rendah.

Ekskresi

Waktu paruh loperamide pada manusia adalah 11 jam dengan kisaran 9-14 jam. Ekskresi loperamide dan metabolitnya terutama melalui feses.

INDIKASI

Imodium diindikasikan untuk pasien (usia $\geq$ 18 tahun) dengan diare akut yang nonspesifik dan diare kronik sehubungan dengan inflammatory bowel disease yang refrakter. Imodium juga diindikasikan pada pasien dengan ileostomi.

DOSIS DAN PENGGUNAAN

Pasien harus mendapatkan rehidrasi cairan dan elektrolit sesuai kebutuhan.
Hanya untuk dewasa (≥ 18 tahun).

Diare akut

Dosis awal 4 mg (2 tablet) diikuti 1 tablet (2 mg) setiap selesai buang air besar. Dosis tidak boleh melebihi 16 mg sehari.

Diare kronik

Dosis awal 4 mg (2 tablet). Dosis awal harus disesuaikan sampai 1-2 kali feses keras sehari yang biasanya dicapai dengan dosis 1-6 tablet (2 mg – 12 mg) sehari.

Dosis maksimum untuk diare akut dan kronik adalah 8 tablet (16 mg) sehari.

Lanjut usia

Penyesuaian dosis pada orang tua tidak diperlukan.

Gangguan ginjal

Penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal tidak diperlukan.

Gangguan fungsi hati

Meskipun belum ada data farmakokinetik pada pasien dengan gangguan fungsi hati, IMODIUM harus digunakan dengan hati-hati pada pasien ini karena adanya penurunan metabolisme lintas pertama (lihat Peringatan dan Perhatian).

Petunjuk penggunaan

Tablet harus diminum bersama cairan.

EFEK SAMPING

Data Uji Klinik

Efek samping yang dilaporkan oleh peneliti:

Efek samping pada pasien diare akut

Efek samping dengan insiden $\geq 1\%$ yang dilaporkan pada pasien yang mendapat loperamide hydrochloride yang tingkat keseringannya sebanding dengan placebo adalah sebagai berikut:

	Diare akut	
	Loperamide hydrochloride	Plasebo
Jumlah pasien	231	236
Efek samping (%)		
Gastrointestinal		
Konstipasi	2.6 %	0.8 %

Efek samping dengan insiden $\geq 1\%$ yang lebih sering dilaporkan pada pasien yang mendapat placebo daripada pasien yang mendapat loperamide hydrochloride adalah sebagai berikut: mulut kering, flatulen, kram abdomen dan kolik.

Efek samping pada pasien diare kronik

Efek samping dengan insiden $\geq 1\%$ yang dilaporkan pada pasien yang mendapat loperamide hydrochloride yang tingkat keseringannya sebanding dengan placebo adalah sebagai berikut:

	Diare kronik	
	Loperamide hydrochloride	Plasebo
Jumlah pasien	285	277
Efek samping (%)		
Gastrointestinal		
Konstipasi	5.3 %	0.0 %
Efek samping system saraf pusat & perifer		

Pusing	1.4 %	0.7 %
--------	-------	-------

Efek samping dengan insiden $\geq 1\%$ yang lebih sering dilaporkan pada pasien yang mendapat placebo daripada pasien yang mendapat loperamide hydrochloride adalah sebagai berikut: mual, muntah, sakit kepala, meteorism, nyeri abdominal, kram abdomen dan kolik.

Efek samping dari 76 uji klinik terkontrol dan tidak terkontrol pada pasien dengan diare akut dan kronik. Efek samping dengan insiden $\geq 1\%$ pada semua pasien adalah sebagai berikut :

	Diare akut	Diare kronik	Total ^a
Jumlah pasien	1913	1371	3740
Efek samping (%)			
Gastrointestinal			
Mual	0.7 %	3.2 %	1.8 %
Konstipasi	1.6 %	1.9 %	1.7 %
Kram abdomen	0.5 %	3.0 %	1.4 %

a = semua pasien uji klinik

Pengalaman pasca pemasaran

Efek samping berikut telah dilaporkan:

Kelainan kulit & jaringan subkutan

Rash, pruritus, urticaria, angioedema, dan sangat jarang sekali erupsi bula termasuk erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome dan Toxic Epidermal Necrolysis telah dilaporkan pada penggunaan IMODIUM.

Kelainan sistem imun

Reaksi alergi yang sangat jarang dan beberapa kasus hipersensitivitas berat termasuk syok anafilaktik dan reaksi anafilactoid telah dilaporkan pada penggunaan IMODIUM.

Kelainan gastrointestinal

Mulut kering, nyeri abdomen, kembung atau rasa tidak enak, nyeri perut bagian atas, mual, muntah, flatulen, dyspepsia, konstipasi, ileus (termasuk paralytic ileus), megacolon, termasuk toxic megacolon, glossodynia (lihat Kontraindikasi dan Peringatan).

Kelainan ginjal dan urinaria

Retensi urinaria

Kelainan sistem syaraf

Mengantuk, pusing, koordinasi tidak normal, tingkat kesadaran tertekan, hipertonia, penurunan kesadaran, stupor

Kelainan mata

Miosis

Kelainan umum

Kelelahan

Sejumlah efek samping yang dilaporkan selama uji klinik dan pengalaman pasca pemasaran dengan loperamide adalah gejala yang sering timbul pada diare (nyeri/ rasa tidak enak abdomen, mual, muntah, mulut kering, kelelahan, mengantuk, pusing, konstipasi dan flatulen). Gejala-gejala ini sulit untuk dibedakan dengan efek samping obat.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Pengobatan diare dengan IMODIUM hanya bersifat simptomatik. Selama etiologi penyebabnya dapat ditentukan maka pengobatan spesifik harus diberikan jika diperlukan.

Pada pasien dengan diare, kekurangan cairan elektrolit dapat terjadi. Pada kasus-kasus demikian terapi penggantian cairan dan elektrolit sangat penting.

Pada diare akut, jika tidak ada perbaikan klinik dalam waktu 48 jam, atau jika ada darah pada feses, timbul demam atau kembung abdomen bertambah parah, pemberian IMODIUM harus dihentikan dan pasien dianjurkan berkonsultasi dengan dokter.

Pasien-pasien AIDS dengan diare yang diobati dengan IMODIUM, bila tampak gejala-gejala awal distensi abdomen, pemberian IMODIUM harus segera dihentikan. Telah dilaporkan terjadinya toxic megacolon pada pasien-pasien AIDS dengan infeksi colitis yang disebabkan virus dan bakteri pathogen yang diobati dengan loperamid hidroklorida.

Meskipun belum ada data pasien-pasien dengan gangguan fungsi hati, IMODIUM harus digunakan dengan hati-hati karena adanya penurunan metabolisme lintas pertama. Pasien-pasien dengan gangguan fungsi hati harus diawasi dengan ketat terhadap tanda-tanda toksisitas sistem saraf pusat.

Karena sebagian besar obat dimetabolisme dan metabolit atau obat yang tidak berubah diekskresi melalui tinja, penyesuaian dosis pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal tidak diperlukan.

Secara umum, IMODIUM tidak boleh digunakan jika hambatan peristalsis harus dihindari karena kemungkinan adanya resiko gejala yang signifikan termasuk ileus, megacolon dan toxic megacolon. IMODIUM harus dihentikan segera jika timbul konstipasi, distensi abdominal atau ileus.

Reaksi alergi yang sangat jarang termasuk anafilaktik dan syok anafilaktik telah dilaporkan.

Kelelahan, pusing atau mengantuk dapat terjadi pada pengobatan diare dengan IMODIUM. Sehingga dianjurkan untuk lebih berhati-hati jika mengemudi atau mengoperasikan mesin (lihat Efek Samping).

KONTRAINDIKASI

IMODIUM dikontraindikasikan bagi pasien-pasien yang diketahui hipersensitif terhadap loperamid hidroklorida atau zat tambahan lain yang terdapat didalamnya.

IMODIUM tidak dianjurkan untuk bayi usia < 24 bulan.

IMODIUM tidak dianjurkan sebagai terapi utama:

- Pada pasien dengan disentri akut yang ditandai dengan darah pada feses dan demam tinggi
- Pada pasien dengan kolitis ulseratif akut
- Pada pasien dengan enterokolitis bakteri yang disebabkan oleh organisme invasi termasuk *Salmonella*, *Shigella* dan *Campylobacter*
- Pada pasien dengan kolitis pseudomembranos yang berkaitan dengan penggunaan antibiotik spektrum luas

Secara umum, IMODIUM jangan digunakan bila terjadi hambatan peristaltik. Hal ini harus dihindari karena kemungkinan resiko yang bermakna termasuk ileus, megacolon dan toxic megacolon. IMODIUM harus segera dihentikan bila terjadi konstipasi, distensi abdomen atau adanya tanda-tanda ileus.

INTERAKSI OBAT

Dari data non klinis menunjukkan bahwa loperamide merupakan substrat P-glycoprotein. Pemberian loperamide (16 mg dosis tunggal) bersama-sama dengan quinidine, atau ritonavir, dimana keduanya merupakan penghambat p-glycoprotein akan meningkatkan kadar loperamide dalam plasma sebesar 2-3 kali dari interaksi farmakokinetik dengan penghambat p-glycoprotein ketika loperamide diberikan pada dosis yang direkomendasikan (2 mg sampai dengan dosis maksimum 16 mg per hari) masih belum diketahui.

Pada pemberian 16 mg loperamide dosis tunggal dengan 600 mg saquinavir dosis tunggal, maka loperamide akan menurunkan paparan saquinavir 54%, yang berkaitan secara klinis dengan pengurangan efikasi terapeutik saquinavir. Pengaruh saquinavir terhadap loperamide secara klinik sangat kecil. Sehingga

jika loperamide diberikan bersama-sama dengan saquinavir, efikasi terapeutik saquinavir harus selalu dimonitor.

Pada pemberian bersamaan loperamide (4 mg dosis tunggal) dan itraconazole, penghambat CYP3A4 dan P-glycoprotein, menghasilkan 3-4 kali lipat peningkatan konsentrasi plasma loperamide. Pada studi yang sama penghambat CYP2C8, gemfibrozil, meningkatkan kadar loperamide hampir 2 kali lipat. Kombinasi itraconazole dengan gemfibrozil menghasilkan peningkatan 4 kali lipat kadar puncak plasma loperamide dan 13 kali lipat peningkatan total paparan plasma. Peningkatan ini tidak terkait dengan efek SSP yang diukur dengan test psikomotor (yaitu *subjective drowsiness* dan *Digit Symbol Substitution Test*).

Pada pemberian bersamaan loperamide (16 mg dosis tunggal) dan ketoconazole, penghambat CYP3A4 dan P-glycoprotein, menghasilkan 5 kali lipat konsentrasi plasma loperamide. Peningkatan ini tidak terkait dengan peningkatan efek farmakodinamik yang diukur dengan pupillometri.

Penggunaan bersamaan dengan desmopressin oral menghasilkan peningkatan 3 kali lipat konsentrasi plasma desmopressin, kemungkinan disebabkan karena perlambatan motilitas gastrointestinal.

Diharapkan, obat dengan sifat farmakologi yang sama diharapkan dapat menambah efek loperamide sementara obat yang mempercepat transit gastrointestinal diharapkan dapat menurunkan efeknya.

Kehamilan dan Menyusui

Kehamilan

Meskipun tidak ada indikasi bahwa loperamid hidroklorida memiliki efek teratogenik atau embriotoksik, pemberian IMODIUM selama kehamilan, terutama selama 3 bulan pertama, harus dipertimbangkan antara manfaat terapeutik dengan potensi yang merugikan.

Menyusui

Sedikit loperamide dapat dijumpai dalam air susu ibu, oleh karena itu IMODIUM tidak dianjurkan diberikan pada ibu menyusui.

Kemampuan mengemudi dan mengoperasikan mesin

Pada pengobatan sindrom diare dengan IMODIUM dapat terjadi kelelahan, pusing atau mengantuk. Oleh karena itu, dianjurkan untuk berhati-hati, jika mengemudi atau mengoperasikan mesin.

KELEBIHAN DOSIS

Gejala-gejala

Pada kasus kelebihan dosis (termasuk kelebihan dosis pada gangguan fungsi hati), depresi sistem saraf pusat (stupor, koordinasi tidak normal, mengantuk, miosis, hipertonia otot dan depresi pernafasan), retensi urin dan ileus dapat terjadi.

Pada pasien yang dengan sengaja mengkonsumsi loperamid hidroklorida dosis tinggi (dosis yang dilaporkan 40 mg sampai 792 mg per hari), ditemukan adanya perpanjangan interval QT dan QRS complex dan/atau aritmia ventrikel yang serius, termasuk Torsade de Pointes. Beberapa kasus yang fatal juga telah dilaporkan. *Abuse* (penyalahgunaan), *misuse* (salah menggunakan) dan/atau overdosis dengan dosis loperamide yang terlalu besar, dapat menampakkan *Brugada syndrome*. Setelah penghentian, beberapa kasus gejala putus obat, telah diamati pada individu yang menyalahgunakan (*abusing*), salah penggunaan (*misusing*) atau kelebihan dosis secara sengaja dengan dosis loperamide yang terlalu besar.

Pengobatan

Pada kasus kelebihan dosis, monitoring EKG untuk mengetahui perpanjangan interval QT harus dilakukan.

Apabila gejala kelebihan dosis terjadi, naloxone dapat diberikan sebagai antidotum. Karena efek IMODIUM lebih lama daripada naloxone (1-3 jam), mungkin diperlukan pemberian naloxone ulang. Oleh karena itu harus dimonitor dengan ketat minimal selama 48 jam untuk mengamati / mendeteksi kemungkinan efek depresi sistem saraf pusat.

INFORMASI OBAT

Daftar zat tambahan

Lactose anhydrous

Starch USP
Microcrystalline cellulose pH 102
Pregelatinized starch
Hydrogenated vegetable oil type I

Salut selaput:

DI Water
Opadry OY-S 29019 Clear

Kadaluarsa

36 bulan

Kondisi penyimpanan

Simpan pada suhu dibawah 30°C.
Jauhkan dari jangkauan anak-anak.

KEMASAN

IMODIUM 2 mg tablet salut selaput
Dus, 10 blister @ 10 tablet salut selaput
No. Reg.: DKL1124401917A1

IMODIUM 2 mg tablet salut selaput
Dus, 5 blister @ 10 tablet salut selaput
No. Reg.: DKL1124401917A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh PT Taisho Pharmaceutical Indonesia Tbk.
Jl. Raya Jakarta-Bogor Km. 38, Kelurahan Cilangkap, Kecamatan Tapos,
Depok, Indonesia – (021) 875-2583
Dibawah pengawasan Janssen Pharmaceutica, Beerse-Belgium
Untuk keluhan produk, hubungi: (021) 2935-3935 atau drugsafety@jacid.jnj.com

Based on CCDS v.13 23Aug2021