

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imodium Plus 2 mg/125 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de loperamidă 2 mg și o cantitate de simeticonă echivalentă cu dimeticonă 125 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține mai puțin de 0,026 mg alcool benzilic și mai puțin de 4,4 mg maltodextrină (care conține glucoză).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat, nefilmat.

Comprimate de culoare albă, în formă de capsule, marcate cu textul „IMO” pe o față și cu o linie mediană între „2” și „125” pe cealaltă față.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imodium Plus este indicat pentru tratamentul simptomatic al diareei acute la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, în cazurile în care diareea acută este asociată cu disconfort abdominal determinat de meteorism, care include balonare, crampe sau flatulență.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu vârsta peste 18 ani

Se administrează inițial două comprimate, urmate de un comprimat după fiecare scaun nelegat. Nu trebuie să se administreze mai mult de 4 comprimate pe zi și nu mai mult de 2 zile.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani

Se administrează inițial un comprimat, urmat de un comprimat după fiecare scaun nelegat. Nu trebuie să se administreze mai mult de 4 comprimate pe zi și nu mai mult de 2 zile.

Copii

Imodium Plus nu este pentru administrare la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.3).

Utilizare la vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la vârstnici.

Utilizare în insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Utilizare în insuficiența hepatică

Deși nu sunt disponibile date privind farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică, Imodium Plus trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, din cauza metabolizării scăzute la nivelul primului pasaj hepatic (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

A se înghiți numărul corect de comprimate întregi, cu un pahar de apă.

4.3 Contraindicații

- Copii cu vârsta sub 12 ani
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Pacienți cu dizenterie acută, care este caracterizată de prezența sângelui în scaun și febră mare
- Pacienți cu colită ulceroasă acută
- Pacienți cu colită pseudomembranoasă asociată cu utilizarea de antibiotice cu spectru larg
- Pacienți cu enterocolită bacteriană cauzată de microorganisme invazive, care includ Salmonella, Shigella și Campylobacter

Imodium Plus nu trebuie utilizat în cazurile în care inhibarea peristaltismului trebuie evitată din cauza riscului posibil de sechele semnificative, care includ ocluzie intestinală, megacolon și colectazie. Tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă se instalează constipația, ocluzia intestinală sau distensia abdominală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul diareei cu loperamidă-simeticonă este strict simptomatic. În toate cazurile în care poate fi determinată o etiologie subiacentă, trebuie administrat tratamentul specific, după caz.

La pacienții cu diaree (severă) poate apărea depleția hidroelectrolitică. Este important să se acorde atenție refacerii echilibrului hidric și electrolitic.

Dacă într-un interval de 48 de ore nu se observă ameliorarea clinică, administrarea de Imodium Plus trebuie întreruptă. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții cu SIDA tratați cu Imodium Plus pentru diaree trebuie să întrerupă tratamentul la primele semne de distensie abdominală. Au existat rapoarte privind cazuri izolate constipație severă sau completă, cu un risc crescut de colectazie la pacienții cu SIDA diagnosticați cu colită infecțioasă cauzată de agenți patogeni virali și bacterieni, tratată cu clorhidrat de loperamidă.

Deși nu sunt disponibile date privind farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică, Imodium Plus trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți din cauza metabolizării scăzute la nivelul primului pasaj hepatic. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece poate

avea drept rezultat un supradozaj relativ care determină toxicitate la nivelul sistemului nervos central (SNC). Imodium Plus trebuie utilizat sub supraveghere medicală la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

În cazurile de supradozaj au fost raportate evenimente cardiace, inclusiv prelungirea intervalului QT și a complexului QRS și torsada vârfurilor. Unele cazuri au avut rezultat letal (vezi pct. 4.9). Supradozajul poate demasca un sindrom Brugada existent. Pacienții nu trebuie să depășească doza recomandată și/sau durata recomandată a tratamentului.

Imodium Plus conține alcool benzilic, care poate provoca reacții alergice. Imodium Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică sau la pacientele care sunt gravide sau alăptează, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține mai puțin de 0,00044 mg alcool (etanol) în fiecare comprimat. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține maltodextrină, care conține glucoză. Pacienții cu sindrom de malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele non-clinice au arătat că loperamida este un substrat al Glicoproteinei-P. Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 16 mg) și chinidină sau ritonavir, care sunt inhibitori ai glicoproteinei-P, a condus la o creștere de 2 până la 3 ori a concentrațiilor plasmatice ale loperamidei. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei interacțiuni farmacocinetice cu inhibitorii glicoproteinei-P, atunci când loperamida este administrată în dozele recomandate.

Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 4 mg) și itraconazol, un inhibitor al CYP3A4 și al glicoproteinei-P, a condus la o creștere de 3 până la 4 ori a concentrațiilor plasmatice ale loperamidei. În același studiu, un inhibitor al CYP2C8, gemfibrozil, a crescut concentrația loperamidei de aproximativ 2 ori. Administrarea concomitentă de itraconazol și gemfibrozil a condus la o creștere de 4 ori a concentrațiilor plasmatice maxime ale loperamidei și o creștere de 13 ori a expunerii plasmatice totale. Aceste creșteri nu au fost asociate cu efecte asupra SNC, măsurate prin teste psihomotorii (somnia subiectivă și testul substituției cifră-simbol).

Administrarea concomitentă de loperamidă (doză unică de 16 mg) și ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4 și al glicoproteinei-P, a condus la o creștere de 5 ori a concentrațiilor plasmatice ale loperamidei. Această creștere nu a fost asociată cu o creștere a efectelor farmacodinamice măsurate prin pupilometrie.

Tratamentul concomitent cu desmopresină pe cale orală a determinat o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice ale desmopresinei, posibil din cauza încetirii motilității gastrointestinale.

Se preconizează că medicamentele cu proprietăți farmacologice similare ar putea să potențeze efectul loperamidei și că medicamentele care accelerează tranzitul gastrointestinal ar putea să scadă efectul acesteia.

Deoarece simeticona nu se absoarbe din tractul gastrointestinal, nu se anticipează interacțiuni relevante între simeticonă și alte medicamente.

Copii

Studiile privind interacțiunea au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța în timpul sarcinii, deși din studiile efectuate la animale nu există dovezi că loperamida sau simeticona ar avea proprietăți teratogene sau embriotoxice. Imodium Plus nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în mod special în timpul primului trimestru, numai dacă acest lucru este justificat din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Cantități mici de loperamidă pot trece în laptele matern. În consecință, Imodium Plus nu este recomandat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul asupra fertilității la om nu a fost încă evaluat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Imodium Plus nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, oboseala, amețea și somnolența pot apărea în contextul sindroamelor diareice tratate cu clorhidrat de loperamidă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Siguranța asocierii loperamidă-simeticonă a fost evaluată la 2040 de pacienți care au participat la cinci studii clinice. Toate studiile au fost efectuate la pacienți cu diaree acută asociată cu disconfort abdominal determinat de meteorism, utilizând o formă farmaceutică de comprimat masticabil ce conține loperamidă-simeticonă. Patru studii au comparat asocierea loperamidă-simeticonă cu loperamidă, simeticonă și placebo, iar un studiu a comparat două forme farmaceutice ce conțin loperamidă-simeticonă cu placebo.

Reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate (mai exact, incidență $\geq 1\%$) în studiile clinice au fost (cu % incidență): disgeuzie (2,6%) și greață (1,6%).

Siguranța clorhidratului de loperamidă a fost evaluată la 2755 de pacienți cu vârsta ≥ 12 ani, care au participat la 26 de studii clinice, cu și fără substanță de control, în cadrul cărora s-a administrat clorhidrat de loperamidă pentru tratamentul diareei acute. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament ($>1\%$) raportate în aceste studii clinice au fost constipație (2,7%), flatulență (1,7%), cefalee (1,2%) și greață (1,1%).

Siguranța clorhidratului de loperamidă a fost evaluată la 321 de pacienți care au participat la 5 studii clinice, cu și fără substanță de control, în cadrul cărora s-a administrat clorhidrat de loperamidă pentru tratamentul diareei cronice. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament ($>1\%$) raportate în aceste studii clinice au fost flatulență (2,8%), constipație (2,2%), amețea (1,2%) și greață (1,2%).

Copii

Siguranța clorhidratului de loperamidă a fost evaluată la 607 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 zile și 13 ani care au participat la 13 studii clinice, cu și fără substanță de control, în cadrul cărora s-a administrat clorhidrat de loperamidă pentru tratamentul diareei acute. Singurele reacții adverse la medicament raportate de $\geq 1\%$ dintre pacienții tratați cu clorhidrat de loperamidă au fost vărsăturile.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse la medicament, care au fost raportate pentru utilizarea asocierii loperamidă-simeticonă, fie în studiile clinice, fie în experiența ulterioară punerii pe piață. De asemenea, sunt prezentate și reacțiile adverse suplimentare raportate pentru utilizarea clorhidratului de loperamidă (una dintre substanțele asocierii loperamidă-simeticonă).

Categoriile de frecvență se bazează pe datele din studiile clinice cu loperamidă-simeticonă și clorhidrat de loperamidă și utilizează următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la medicament

Clasa de aparate, sisteme și organe	Evenimente adverse			
	Frecvență			
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție de hipersensibilitate ^a , reacție anafilactică (inclusiv șoc anafilactic) ^a , reacție anafilactoidă ^a	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^b , disgeuzie	Somnolență ^a , amețeală ^c	Pierdere a stării de conștiință ^a , scădere a stării de conștiință ^a , stupor ^a , hipertonie ^a , tulburări de coordonare ^a	
Tulburări oculare			Mioză ^a	
Tulburări gastrointestinale	Greață	Durere abdominală, disconfort abdominal ^b , dureri la nivelul abdomenului superior ^b , vărsături, constipație, distensie abdominală ^c , dispepsie ^c , flatulență, xerostomie	Ocluzie intestinală ^a (include ileus paralytic), megacolon ^a (include megacolon toxic ^d)	Pancreatită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată	Erupție buloasă (include sindrom Stevens-Johnson ^a , necroliză epidermică toxică ^a și eritem polimorf bulos ^a), angioedem ^a , urticarie ^a , prurit ^a	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară ^a	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie	Oboseală ^a	

-
- ^a Includerea acestui termen se bazează pe rapoartele ulterioare punerii pe piață pentru clorhidratul de loperamidă. Deoarece procesul de determinare a reacțiilor adverse la medicament apărute ulterior punerii pe piață nu a fost diferențiat între indicațiile pentru afecțiuni acute și afecțiuni cronice sau pentru adulți și copii, frecvența este estimată pe baza tuturor studiilor clinice privind clorhidratul de loperamidă în cadrul unei asocieri, incluzând studiile la copii cu vârsta ≤ 12 ani (N=3683).
- ^b Includerea acestui termen se bazează pe reacțiile adverse la medicament raportate în studiile clinice cu clorhidrat de loperamidă. Categoria de frecvență atribuită se bazează pe studiile clinice privind tratarea diareii acute cu clorhidrat de loperamidă (N=2755).
- ^c Includerea acestui termen se bazează pe experiența ulterioară punerii pe piață pentru asocierea loperamidă-simeticonă. Categoria de frecvență atribuită se bazează pe studiile clinice privind tratarea diareii acute cu loperamidă-simeticonă (N=618). De asemenea, amețea și distensia abdominală au fost identificate ca reacții adverse la medicament în cadrul studiilor clinice pentru clorhidratul de loperamidă.
- ^d Vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj (care include supradozajul relativ cauzat de disfuncția hepatică) pot să apară: deprimare SNC (stupor, tulburări de coordonare, somnolență, mioză, hipertonie musculară, deprimare respiratorie), xerostomie, disconfort abdominal, greață și vărsături, constipație, retenție urinară și ileus paralytic.

La persoanele care au ingerat supradoze de loperamidă fost observate reacții adverse cardiace precum prelungirea intervalului QT și a complexului QRS, torsada vârfurilor, alte aritmii ventriculare grave, stop cardiac și sincopă (vezi pct. 4.4). De asemenea, au fost raportate cazuri letale. Supradozajul poate demasca un sindrom Brugada existent. După oprirea tratamentului, au fost observate cazuri de sindrom de sevraj la persoanele care fac abuz, utilizează greșit sau supradozează intenționat medicamentul, folosind doze în exces de loperamidă.

Tratament

Dacă apar simptome ale supradozajului, se poate administra naloxonă, ca antidot. Deoarece durata de acțiune a loperamidei este mai mare decât cea a naloxonei (de la 1 până la 3 ore), este indicată administrarea repetată a naloxonei. De aceea, pacientul trebuie monitorizat cu atenție timp de cel puțin 48 de ore, pentru a observa o eventuală deprimare a SNC.

Copii

Copiii ar putea fi mai susceptibili la efectele asupra SNC decât adulții.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiareice antipropulsive, codul ATC: A07DA53

Mecanism de acțiune

Clorhidrat de loperamidă

Loperamida se leagă de receptorii opioizi din peretele intestinal, reducând peristaltismul propulsor, crescând durata tranzitului intestinal și amplificând absorbția hidroelectrolitică. Loperamida nu modifică flora fiziologică. Loperamida crește tonusul sfîcterului anal. Imodium Plus nu acționează la nivel central.

Simeticonă

Simeticona este un agent inert din punct de vedere biologic, activ la nivelul suprafețelor, cu proprietăți antispumante, ceea ce ajută la ameliorarea potențială a simptomelor de meteorism asociate diareii.

Simeticona este dimeticonă lichidă activată cu particule foarte fine de dioxid de siliciu, pentru a amplifica proprietățile antispumante ale siliciului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Loperamida ingerată se absoarbe în principal în intestin, însă, ca urmare a metabolizării semnificative la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea sistemică este de doar aproximativ 0,3%. Substanța simeticonă din asocierea loperamidă-simeticonă nu se absoarbe.

Distribuție

Studiile privind distribuția, efectuate la șobolani, au demonstrat o mare afinitate pentru peretele intestinal, cu o predilecție pentru legarea de receptorii din stratul muscular longitudinal. Legarea loperamidei de proteinele plasmatică are loc în proporție de 95%, în principal de albumină. Datele non-clinice au arătat că loperamida este un substrat al glicoproteinei-P.

Metabolizare

Loperamida este aproape complet extrasă de ficat, unde este metabolizată cu preponderență, conjugată și excretată prin intermediul bilei. N-demetilarea oxidativă este calea metabolică principală a loperamidei și este mediată în principal de CYP3A4 și CYP2C8. Din cauza acestui efect semnificativ al metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic, concentrațiile plasmatică de medicament nemodificat rămân extrem de scăzute.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al loperamidei, la om, este de aproximativ 11 ore, cu un interval de 9-14 ore. Excreția loperamidei nemodificate și a metabolizilor acesteia se produce în principal prin materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea loperamidei în urma administrării acute și cronice nu au demonstrat nicio toxicitate specifică. Rezultatele studiilor *in vivo* și *in vitro* efectuate au indicat că loperamida nu este genotoxică. În studiile privind funcția de reproducere, loperamida în doze foarte mari (40 mg/kg/zi – de 20 de ori doza maximă utilizată la om, pe baza ariei suprafeței corporale) a afectat fertilitatea și supraviețuirea fetală, fiind asociată cu toxicitatea maternă la șobolani. Dozele mai scăzute nu au avut efecte asupra sănătății materne sau fetale și nu au afectat dezvoltarea peri- și post-natală.

Evaluarea non-clinică a loperamidei *in vitro* și *in vivo* nu a indicat niciun efect electrofiziologic cardiac semnificativ în intervalul său de concentrații terapeutice relevante și pentru multiplii semnificativi ai acestui interval (până la de 47 de ori). Cu toate acestea, la concentrații plasmatică extrem de mari asociate cu supradozajul (vezi pct. 4.4), loperamida prezintă efecte electrofiziologice cardiace care constau în inhibarea curenților de potasiu (hERG) și sodiu, dar și în aritmie.

Simeticona este un membru al clasei de polidimetilsiloxani liniari, care sunt utilizați în domeniul general și în domeniul medical de mulți ani și care sunt considerați inerți din punct de vedere biologic; aceștia nu prezintă proprietăți toxice și nici nu au constituit subiectul unor studii specifice de toxicitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat acid de calciu
Celuloză microcristalină
Acesulfam de potasiu
Aromă artificială de vanilie (include propilenglicol, maltodextrină și alcool benzilic)
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Acid stearic.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu doze unitare cu peliculă din policlorotrifluoretilenă-peliculă PVC, strat izoterm și folie de aluminiu.

sau

Blistere detașabile cu peliculă din policlorotrifluoretilenă-peliculă PVC, strat izoterm, folie de aluminiu-PET-hârtie.

Folii termosudate cu 2, 4, 5 sau 6 comprimate, în pachete de 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 și 20 comprimate ambalate în cutii de carton imprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15285/2024/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2018

Data reînnoirii autorizației: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024