Sp. zn. sukls207942/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imodium Plus 2 mg/125 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje loperamidi hydrochloridum 2 mg a simethiconum ekvivalentní dimeticonum 125 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje méně než 0,026 mg benzylalkoholu a méně než 4,4 mg maltodextrinu (který obsahuje glukózu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta
Bílé tablety ve tvaru tobolky s vyraženým „IMO“ na jedné straně a s vyraženou rýhou mezi „2“ a „125“ na druhé straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Imodium Plus je indikován k symptomatické léčbě akutního průjmu u dospělých a dospívajících starších 12 let v případě, kdy je akutní průjem provázen abdominálním dyskomfortem souvisejícím s plynatostí včetně nadýmání, křečí a zvýšeného odchodu střevních plynů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí od 18 let
Jako počáteční dávka se užijí 2 tablety a následně po každé další řídké stolici jedna tableta. Užívají se maximálně 4 tablety denně, nejdéle po dobu 2 dní.

Dospívající od 12 do 18 let
Jako počáteční dávka se užije 1 tableta a následně po každé další řídké stolici jedna tableta. Užívají se maximálně 4 tablety denně, nejdéle po dobu 2 dní.

Pediatrická populace
Přípravek Imodium Plus je kontraindikován u dětí do 12 let (viz bod 4.3).

Starší pacienti
Úprava dávkování u starších pacientů není zapotřebí.

Porucha funkce ledvin
Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí.

Porucha funkce jater
Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s insuficiencí jater nejsou k dispozici, je u těchto pacientů zapotřebí užívat přípravek Imodium Plus s opatrností vzhledem ke sníženému metabolizmu prvního průchodu játry (viz bod 4.4).

Způsob podání
Příslušný počet tablet se spolkne vcelku a zapije se vodou.

4.3 Kontraindikace

- Děti do 12 let.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s akutní dyzentérií, charakterizovanou přítomností krve ve stolici a vysokou horečkou.
- Pacienti s akutní ulcerózní kolitidou.
- Pacienti s pseudomembranózní kolitidou související s podáváním širokospektrých antibiotik.
- Pacienti s bakteriální enterokolitidou vyvolanou invazivními mikroorganismy, ke kterým patří *Salmonella, Shigella* a *Campylobakter*.

Imodium Plus se nesmí užívat v případě, kdy je potřeba zabránit útlumu peristaltiky z důvodu možného rizika závažných následků, ke kterým patří ileus, megakolon a toxický megakolon. Léčbu je nutné okamžitě ukončit, pokud se objeví obstipace, ileus nebo abdominální distenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba průjmu loperamid-hydrochloridem a simetikonem je pouze symptomatická. Kdykoli lze diagnostikovat etiologii, má být zahájena specifická léčba dle potřeby.

U pacientů s (závažným) průjmem může dojít k úbytku tekutin a elektrolytů. Je důležité, aby byla věnována pozornost odpovídající náhradě tekutin a elektrolytů.

Nenastane-li klinické zlepšení do 48 hodin, musí být podávání přípravku Imodium Plus ukončeno. Pacientovi je třeba doporučit, aby se poradil s lékařem.

U pacientů s AIDS, u nichž je průjem léčen přípravkem Imodium Plus, má 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 megakolon.

Třebaže farmakokinetické údaje u pacientů s jaterním poškozením nejsou k dispozici, mají tito pacienti užívat přípravek Imodium Plus s opatrností vzhledem ke sníženému metabolizmu prvního průchodu játry. Pacienti s poruchou funkce jater, která může vést k relativnímu předávkování vedoucímu k intoxikaci CNS musí užívat tento léčivý přípravek s opatrností. Pacienti se závažnou poruchou funkce jater mají přípravek Imodium Plus užívat pod dohledem lékaře.

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). Pacienti by neměli překročit doporučenou dávku a/nebo doporučenou dobu trvání léčby. Předávkování může odhalit přítomnost Brugadova syndromu.

Imodium Plus obsahuje benzylalkohol, který může vyvolat alergické reakce. Imodium Plus musí být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebo u těhotných nebo kojících pacientek, protože existuje riziko akumulace a toxicity (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 0,00044 mg alkoholu (ethanolu) v jedné tabletě. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje maltodextrin, který obsahuje glukózu. Pacienti se vzácnou malabsorpci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neklinická data prokázala, že loperamid je substrátem P-glykoproteinu. Současné podávání loperamidu (jednorázová dávka 16 mg) s chinidinem nebo ritonavirem, které oba patří k inhibitorům P-glykoproteinu, způsobilo 2 až 3 násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Klinický význam této farmakokinetické interakce s inhibitory P-glykoproteinu při doporučeném dávkování loperamidu není znám.

Současné podávání loperamidu (jednorázová dávka 4 mg) a itrakonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobilo 3 až 4 násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvýšil ve stejné studii koncentraci loperamidu přibližně dvojnásobně. Kombinace itrakonazolu a gemfibrozilu způsobila 4 násobné zvýšení vrcholových plazmatických hladin loperamidu a 13 násobné zvýšení celkové plazmatické expozice. Tato zvýšení nesouvisela s účinkem na CNS měřeno psychomotorickými testy (např. subjektivní ospalosti a testem Digit Symbol Substitution Test).

Současné podávání loperamidu (jednorázová dávka 16 mg) a ketokonazolu, inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobilo 5 násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Toto zvýšení nesouviselo se zvýšeným farmakodynamickým účinkem měřeným pupilometrií.

Současná léčba perorálním desmopresinem způsobila 3 násobné zvýšení plazmatických koncentrací desmopresinu, pravděpodobně v důsledku snížené gastrointestinální motility.

Lze očekávat, že léky se stejnými farmakologickými vlastnostmi mohou zvyšovat účinek loperamidu, a léky, které zrychlují gastrointestinální pasáž, mohou účinek snižovat.

Neočekávají se žádné významné interakce mezi simetikonem a jinými léčivy, protože simetikon se neabsorbuje z gastrointestinálního traktu.

Pediatrická populace
Interakční studie se uskutečnili jen u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena, avšak studie na zvířatech nenaznačují, že by loperamid nebo simetikon měl teratogenní anebo embryotoxické účinky. Imodium Plus se nemá v těhotenství užívat, zejména během prvního trimestru, pokud to není klinicky opodstatněné.

Kojení
Malá množství loperamidu se mohou objevit v lidském mateřském mléce, proto se užívání přípravku Imodium Plus v období kojení nedoporučuje.

Fertilita

Účinek na fertilitu u lidí nebyl hodnocen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Imodium Plus nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při symptomatické léčbě průjmu přípravkem Imodium Plus se však může objevit únava, závrať nebo ospalost (viz bod 4.8). Při řízení vozidel nebo obsluze strojů se proto doporučuje zvýšená opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost loperamidu/simetikonu byla hodnocena u 2040 pacientů, kteří se zúčastnili pěti klinických studií. Všechny studie se uskutečnily u pacientů s akutním průjmem a dyskomfortem souvisejícím s plynatostí a s loperamidem/simetikonem v lékové formě žvýkacích tablet. Ve čtyřech studiích se porovnával loperamid/simetikon s loperamidem, simetikonem a placebem a v jedné studii se porovnávaly dvě lékové formy loperamidu/simetikonu s placebem.

Nejčastěji hlášené (tj. s incidencí ≥ 1 %) nežádoucí účinky v klinických studiích byly (s incidencí v %): dysgeuzie (2,6 %) a nauzea (1,6 %).

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 2755 pacientů ≥ 12 let, kteří se účastnili 26 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamid-hydrochloridem užívaným k léčbě akutního průjmu. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (> 1 %) v těchto klinických studiích byly zácpa (2,6%), flatulence (1,7 %), bolest hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %).

Bezpečnost loperamid-hydrochloridu se také hodnotila u 321 pacientů, kteří se zúčastnili 5 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamid-hydrochloridem užívaným k léčbě chronického průjmu. Nejčastějším nežádoucím účinkem (> 1 %) hlášeným v těchto klinických studiích byly flatulence (2,8 %), zácpa (2,2 %), závrať (1,2 %) a nauzea (1,2 %).

Pediatrická populace
Bezpečnost loperamid-hydrochloridu byla hodnocena u 607 pacientů ve věku 10 dní až 13 let, kteří se zúčastnili 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studií s loperamid-hydrochloridem užívaným k léčbě akutního průjmu. Jediný nežádoucí účinek, který byl hlášen u ≥ 1% pacientů léčených loperamid-hydrochloridem, bylo zvracení.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené při užívání loperamidu a simetikonu v klinických studiích anebo při sledování po uvedení na trh. Uvedeny jsou též další nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání loperamid-hydrochloridu (jedna z komponent přípravku obsahujícího loperamid/simetikon).

Kategorie četností výskytu vychází z údajů z klinických studií s loperamidem a simetikonem užívanými zvlášť a s loperamidem/simetikonem užívaným v kombinaci a jsou řazeny dle této konvenční klasifikace: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000);
není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit)

Tabulka 1: nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Frekvence			
	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce[a], anafylaktická reakce[a] (včetně anafylaktického šoku)[a], anafylaktoidní reakce[a]	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy[b], dysgeuzie	somnolence[a], závrať[c]	ztráta vědomí[a], snížená úroveň vědomí[a], stupor[a], hypertonie[a], poruchy koordinace[a]	
Poruchy oka			mióza[a]	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	abdominální bolest, abdominální dyskomfort[b], bolest v nadbřišku[b], zvracení, zácpa, abdominální distenze[c], dyspepsie[c,] flatulence, sucho v ústech	ileus[a] (včetně paralytického ileu), megakolon[a] (včetně toxického megakolon[d])	Akutní pankreatitida
Poruchy kůže a podkožního tkáně		vyrážka	bulózní erupce (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu[a], toxické epidermální nekrolýzy[a] a multiformního erytému[a]), angioedém[a], urtikárie[a], pruritus[a]	
Poruchy ledvin a močových cest			retence moči[a]	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie	únava[a]	

[a] Zařazení tohoto termínu vychází z hlášení po uvedení loperamid-hydrochloridu na trh. Jelikož způsob stanovení nežádoucích účinků v období po uvedení na trh nerozlišoval mezi chronickými a akutními indikacemi anebo dospělými a dětmi, četnost je odhadovaná na základě všech klinických studií s loperamid-hydrochloridem včetně studií s dětmi ≤ 12 let (N = 3 683).

[b] Zařazení tohoto termínu vychází z nežádoucich účinků hlášených v klinických studiích s loperamid-hydrochloridem. Přiřazená kategorie četnosti vychází z klinických studií s loperamid-hydrochloridem při akutním průjmu (N = 2 755).

[c] Zařazení tohoto termínu vychází ze sledování po uvedení loperamidu a simetikonu na trh. Přiřazená kategorie četnosti vychází z klinických studií s loperamidem a simetikonem při akutním průjmu (N = 618). Závrať a abdominální distenze byly také identifikovány jako nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s loperamid- hydrochloridem.

[d] Viz bod 4.4.

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-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy
V případě předávkování (včetně relativního předávkování způsobeného jaterní dysfunkcí) se může objevit útlum CNS (stupor, poruchy koordinace, ospalost, mióza, svalová hypertonie a dechový útlum), sucho v ústech, abdominální dyskomfort, nauzea a zvracení, zácpa, retence moči a paralytický ileus.

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 Brugadova syndromu.

Po vysazení byly pozorovány případy abstinenčního syndromu u jedinců, kteří zneužívali nebo nesprávně používali loperamid a nebo se úmyslně předávkovali příliš velkými dávkami loperamidu.

Léčba
Pokud se objeví symptomy předávkování, může být podán naloxon jako antidotum. Vzhledem ke skutečnosti, že délka působení loperamidu přesahuje účinek naloxonu (což může činit 1-3 hodiny), je indikováno opakované podání naloxonu. Pacient má být proto nejméně 48 hodin pečlivě monitorován, aby mohl být včas rozpoznán případný útlum CNS.

Pediatrická populace
Děti mohou být citlivější k účinkům na CNS než dospělí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipropulsiva, antidiaroika, ATC kód: A07D A53

Mechanismus účinku

Loperamid-hydrochlorid
Loperamid se váže na opioidní receptory ve střevní stěně, zklidňuje propulzní peristaltiku, prodlužuje dobu střevní pasáže a zvyšuje resorpci vody a elektrolytů. Loperamid nemění fyziologickou flóru. Loperamid zvyšuje tonus análního sfinkteru. Imodium Plus nemá centrální účinky.

Simetikon
Simetikon je inertní povrchově aktivní látka s protipěnivými vlastnostmi, čímž potenciálně zmírňuje příznaky související s plynatostí, která je spojená s průjmem.
Simetikon je tekutý dimetikon aktivovaný nadrobno štěpeným oxidem křemičitým k zesílení protipěnivých vlastností silikonu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Větší část užitého loperamidu se vstřebává ze střeva, ale v důsledku významného first-pass efektu je systémová biologická dostupnost jen přibližně 0,3%. Simetikon, komponenta loperamid/simetikonu, se nevstřebává.

Distribuce
Studie distribuce u laboratorních potkanů vykazují vysokou afinitu ke střevní stěně s přednostní vazbou na receptory longitudinální svalové vrstvy. Vazba loperamidu na plazmatické bílkoviny je 95%, převážně na albumin. Neklinické údaje prokázaly, že loperamid je substrát P-glykoproteinu.

Biotransformace

Loperamid je téměř úplně vychytáván játry, kde se převážně metabolizuje, konjuguje a vylučuje žlučí. Oxidativní N-demetylace je hlavní metabolickou cestou loperamidu a metabolizuje se převážně prostřednictvím CYP3A4 a CYP2C8. Z důvodu tohoto velmi výrazného first-pass efektu je plazmatická koncentrace nezměněného léčiva extrémně nízká.

Eliminace

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

Akutní a chronické studie s loperamidem neprokázaly žádné specifické toxické účinky. Výsledky studií uskutečněných *in vivo* a *in vitro* prokázaly, že loperamid není genotoxický. Ve studiích zaměřených na reprodukci u laboratorních potkanů byla po velmi vysokých dávkách loperamidu (40 mg/kg/den - 240násobek maximální dávky u lidí stanovené na plochu tělesného povrchu) 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.

Z neklinického hodnocení loperamidu *in vivo* a *in vitro* nevyplývají žádné významné účinky na srdeční elektrofyziologii při terapeuticky relevantním rozsahu koncentrací loperamidu a při významných násobcích tohoto rozsahu (až 47-násobek). Při mimořádně vysokých koncentracích souvisejících s předávkováním (viz bod 4.4) má však loperamid účinky na srdeční elektrofyziologii zahrnující inhibici draslíkových (hERG) a sodíkových kanálů a arytmii.

Simetikon patří do skupiny lineárních polydimetylsilikonů, které se již mnoho let využívají v široké míře v běžném životě a také v lékařství a jsou považovány za biologicky inertní, nevykazují toxické vlastnosti, nejsou předmětem specifických studií toxicity na zvířatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrystalická celulosa
Draselná sůl acesulfamu
Vanilkové aroma (obsahuje propylenglykol, maltodextrin, ethanol a benzylalkohol)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Protlačovací blistr z polychlorotrifluoroetylenu/PVC filmu tepelně zataveném a z Al folie.
Odlupovací blistr z polychlorotrifluoroetylenu/PVC filmu tepelně zataveném a z Al/PET/papírové folie.

Blistrové stripy po 2, 4, 5 nebo 6 tabletách.
Velikost balení: 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 a 20 tablet balených v krabičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

McNeil Healthcare (Ireland) Limited
Offices 5-7
Block 5
High Street
Tallaght, Dublin 24
Irsko
D24 YK8N

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

49/432/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 10. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 8. 2023