

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imodium Diarrea e Meteorismo 2 mg/125 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene loperamide cloridrato 2 mg e simeticone equivalente a 125 mg di dimeticone.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa contiene meno di 0.026 mg di alcol benzilico e meno di 4.4 mg di maltodestrina (che contiene glucosio)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa bianca a forma di capsula, con "IMO" impresso su un lato e "2" e "125" sul lato opposto separati da una linea.

La linea di incisione non è designata per la rottura della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Imodium Diarrea e Meteorismo è indicato per il trattamento sintomatico della diarrea acuta negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 12 anni quando la diarrea acuta è associata a disturbo addominale correlato a meteorismo, inclusi gonfiore, crampi o flatulenza.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Posologia

Adulti ad di sopra di 18 anni

Due compresse da prendere inizialmente, seguite da una compressa dopo ogni scarica diarroica. Non si devono prendere più di 4 compresse in un giorno, limitatamente a non più di 2 giorni.

Adolescenti tra 12 e 18 anni

Una compressa da prendere inizialmente, seguita da una compressa dopo ogni scarica diarroica. Non si devono prendere più di 4 compresse in un giorno, limitatamente a non più di 2 giorni.

Popolazione pediatrica

Imodium Diarrea e Meteorismo è controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Uso negli anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

Uso nella compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è necessario un aggiustamento della dose.

Uso nella compromissione della funzionalità epatica

Nonostante non siano disponibili dati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, Imodium Diarrea e Meteorismo deve essere usata con cautela in questi pazienti a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Assumere per bocca il corretto numero di compresse intere con un po' d'acqua.

4.3 CONTROINDICAZIONI

- Bambini al di sotto dei 12 anni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pazienti con dissenteria acuta caratterizzata da presenza di sangue nelle feci e da febbre alta
- Pazienti con colite ulcerosa acuta
- Pazienti con colite pseudomembranosa dovuta all'uso di antibiotici ad ampio spettro
- Pazienti con enterocoliti batteriche causate da organismi invasivi inclusi Salmonella, Shigella e Campylobacter.

Imodium Diarrea e Meteorismo non deve essere usato quando è necessario evitare l'inibizione della peristalsi a causa di un possibile rischio di sequele significative incluso ileo, megacolon, megacolon tossico. La terapia deve essere immediatamente interrotta quando sono presenti costipazione, ileo o quando si sviluppa distensione addominale.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Il trattamento della diarrea con l'associazione loperamide-simeticone è soltanto sintomatico. Se appropriato, deve essere somministrato un trattamento specifico ogni qual volta possa essere determinata un'eziologia di base.

Nei pazienti con diarrea (grave) può verificarsi deplezione idroelettrolitica. È importante prestare attenzione ad un adeguato ripristino dei liquidi e degli elettroliti.

Se non si osserva alcun miglioramento clinico entro 48 ore, la somministrazione di Imodium Diarrea e Meteorismo deve essere interrotta. I pazienti devono essere consigliati di consultare il medico.

I pazienti con AIDS trattati con Imodium Diarrea e Meteorismo per la diarrea devono interrompere la terapia ai primi segni di distensione addominale. Sono stati riferiti casi isolati di stitichezza con un aumento del rischio di megacolon tossico in pazienti con AIDS con colite infettiva da patogeni sia batterici che virali trattati con loperamide cloridrato.

Sebbene non siano disponibili dati di farmacocinetica in pazienti affetti da disfunzione epatica, Imodium Diarrea e Meteorismo deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti a causa

dell'intenso metabolismo di primo passaggio. Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica in quanto può portare a un relativo sovradosaggio con tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC). In pazienti con grave disfunzione epatica Imodium Diarrea e Meteorismo compresse deve essere usato sotto supervisione medica.

Sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento del QT e del complesso QRS e torsioni di punta in associazione al sovradosaggio. Alcuni casi hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.9). Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada. È opportuno che i pazienti non superino la dose raccomandata e/o non protraggano la durata della terapia.

Imodium Diarrea e Meteorismo contiene alcol benzilico, che può causare reazioni allergiche. Imodium Diarrea e Meteorismo deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale o epatica o in pazienti in gravidanza o in allattamento, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 0.00044 mg di alcol (etanolo) per compressa. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Questo medicinale contiene maltodestrina che contiene glucosio. I pazienti con raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Dati di natura non-clinica hanno dimostrato che la loperamide è un substrato della glicoproteina P. La somministrazione concomitante di loperamide (in singola dose di 16 mg) con chinidina o ritonavir (entrambi inibitori della glicoproteina P) ha mostrato aumenti dei livelli plasmatici della loperamide da 2 a 3 volte.

La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della glicoproteina P, quando la loperamide è somministrata alle dosi raccomandate è sconosciuta.

La somministrazione concomitante della loperamide (in dose singola da 4 mg) e l'itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, e della glicoproteina P, ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide di 3-4 volte. Nello stesso studio il gemfibrozil, un inibitore del CYP2C8 ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide di 2 volte. La combinazione di itraconazolo e gemfibrozil ha mostrato un aumento del picco di livello plasmatico della loperamide di 4 volte e un aumento della esposizione plasmatica totale di 13 volte. Questi incrementi non erano associati agli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) come rilevato dai test psicomotori (ad esempio vertigini soggettive e il Digit Symbol Substitution Test).

La somministrazione concomitante di loperamide (in singola dose di 16 mg) e ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, e la glicoproteina P, ha mostrato un aumento dei livelli plasmatici della loperamide di 5 volte. Questo aumento non era associato ad un aumento degli effetti farmacodinamici come rilevato dalla pupillometria.

Il trattamento concomitante con la desmopressina orale risultava in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina plasmatica di 3 volte, dovuto presumibilmente ad una rallentata motilità gastrointestinale.

Si prevede che medicinali con proprietà farmacologiche simili possano potenziare l'effetto di loperamide e che i medicinali che accelerano il transito gastrointestinale possano ridurne gli effetti.

Poiché il simeticone non è assorbito dal tratto gastrointestinale, non si prevedono interazioni rilevanti tra simeticone e altri medicinali.

Popolazione pediatrica

Sono stati eseguiti studi di interazione solo negli adulti.

4.6 FERTILITA', GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza durante la gravidanza, tuttavia da studi condotti su animali non ci sono indicazioni che loperamide o simeticone abbiano proprietà teratogeniche o embriotossiche. Imodium Diarrea e Meteorismo non dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre, se non clinicamente giustificato

Allattamento

Solo piccole quantità di loperamide cloridrato possono comparire nel latte materno. Pertanto, Imodium Diarrea e Meteorismo non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto sulla fertilità umana non è stata valutata.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Imodium Diarrea e Meteorismo ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Tuttavia, possono verificarsi stanchezza, vertigini e sonnolenza in casi di sindrome diarroica trattata con loperamide HCl (vedere paragrafo 4.8). E' quindi preferibile usare cautela nel guidare autoveicoli o adoperare macchinari pericolosi.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

La sicurezza di loperamide-simeticone è stata valutata in 2040 pazienti che hanno preso parte a 5 studi clinici. Tutti gli studi clinici sono stati condotti su pazienti con diarrea acuta e disturbo correlato al meteorismo con loperamide-simeticone in formulazione di compressa masticabile. Quattro studi hanno confrontato loperamide-simeticone con loperamide, simeticone e placebo e uno studio ha confrontato due formulazioni di loperamide-simeticone con placebo.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) negli studi clinici sono stati i seguenti (con % d'incidenza): disgeusia (2.6%) e nausea (1.6 %).

La sicurezza della loperamide HCl è stata valutata in 2755 pazienti di età ≥ 12 anni che hanno partecipato a 26 studi clinici controllati e non controllati di loperamide HCl utilizzato per il trattamento della diarrea acuta.

Negli studi clinici le ADR più comuni riportate ($>1\%$) sono state stitichezza (2.7%), flatulenza (1.7%), mal di testa (1.2%) e nausea (1.1%).

La sicurezza della loperamide HCl è stata inoltre valutata in 321 pazienti che hanno partecipato in 5 studi clinici controllati e non controllati di loperamide HCl usata per il trattamento della diarrea cronica. Le ADR più comuni ($>1\%$) riportate in questi studi clinici sono state flatulenza (2.8%), costipazione (2.2%), capogiri (1.2%) e nausea (1.2%).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di loperamide HCl è stata valutata in 607 pazienti di età compresa tra 10 giorni e 13 anni, che hanno preso parte a 13 studi clinici controllati e non controllati con loperamide HCl utilizzata per il trattamento della diarrea acuta. L'unica ADR riportata per $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con loperamide HCl è stato vomito.

La tabella 1 mostra le ADR che sono state riportate con l'uso di loperamide-simeticone sia negli studi clinici che nell'esperienza post-marketing. Sono anche mostrate ADR aggiuntive riportate con l'uso di loperamide HCl (uno dei componenti di Loperamide-simeticone).

Le categorie di frequenza sono basate sui dati di studi clinici con loperamide-simeticone e loperamide HCl mediante la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1,000$ fino a $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10,000$ fino a $< 1/1,000$);

Molto raro ($< 1/10,000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse		
	Frequenza		
	Comuni	Non comuni	Rare
Disordini del sistema immunitario			reazione di ipersensibilità ^a , reazione anafilattica (incluso shock anafilattico) ^a , reazione anafilattoide ^a
Disturbi del sistema nervoso	Mal di testa, disgeusia	Sonnolenza ^a , capogiro ^c	perdita di coscienza ^a , riduzione del livello di coscienza ^a , stupore ^a , ipertonia ^a , disturbi della coordinazione ^a
Patologie dell'occhio			miosi ^a
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale, disturbo addominale ^b , dolore addominale superiore ^b , vomito, stipsi, distensione addominale ^c , dispepsia ^c , flatulenza, bocca secca	ileo ^a (compreso ileo paralitico), megacolon ^a (compreso megacolon tossico ^d)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	eruzione bollosa (inclusa la sindrome di Stevens-Johnson ^a , necrolisi epidermica tossica ^a ed eritema multiforme ^a), angioedema ^a , orticaria ^a , prurito ^a
Patologie renali e urinarie			ritenzione urinaria ^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Stanchezza ^a

^a L'inclusione di questo termine si basa su segnalazioni post-marketing per loperamide HCl. Poiché il processo per determinare le ADR post-marketing non ha differenziato tra indicazioni croniche e acute o tra adulti e bambini, la frequenza è stimata in tutti gli studi clinici con loperamide HCl combinata, inclusi studi in bambini di età ≤ 12 anni (N = 3683).

^b L'inclusione di questo termine si basa sulle ADR riportate negli studi clinici con loperamide HCl. Categoria di frequenza assegnata in base a studi clinici con loperamide HCl in caso di diarrea acuta (N = 2755).

^c L'inclusione di questo termine si basa sull'esperienza post-marketing con loperamide-simeticone. Categoria di frequenza assegnata sulla base di studi clinici con loperamide-simeticone in caso di diarrea acuta (N = 618). Capogiro e distensione addominale sono stati identificati anche come ADR di trial clinici con loperamide HCl.

^d Vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Sintomi

In caso di sovradosaggio (incluso un sovradosaggio relativo da disfunzione epatica), possono manifestarsi depressione del Sistema nervoso centrale (stupore, alterazione della coordinazione, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare, depressione respiratoria), secchezza della bocca, disturbi addominali, nausea e vomito, stitichezza, ritenzione urinaria e ileo paralitico.

In pazienti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide, sono stati osservati eventi cardiaci quali prolungamento dell'intervallo QT e del complesso QRS, torsione di punta, altre gravi aritmie ventricolari, arresto cardiaco e sincope (vedere paragrafo 4.4). Sono stati segnalati anche casi fatali. Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada. Dopo l'interruzione, sono stati osservati casi di sindrome da astinenza da farmaci in soggetti che hanno abusato, usato impropriamente o assunto intenzionalmente dosi eccessivamente alte di loperamide.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il naloxone può essere utilizzato come antidoto. Poiché la loperamide ha una durata d'azione più lunga rispetto a quella del naloxone (1-3 ore), il trattamento ripetuto con naloxone potrebbe essere indicato.

Il paziente deve essere monitorato per almeno 48 ore per evidenziare un'eventuale depressione del sistema nervoso centrale.

Popolazione pediatrica

I bambini potrebbero essere più sensibili agli effetti sul SNC degli adulti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipropulsivi antidiarroici, codice ATC: A07DA53

Meccanismo d'azione

Loperamide HCl

La loperamide si lega ai recettori oppioidi della parte intestinale, con conseguente riduzione della peristalsi propulsiva, aumento del tempo di transito intestinale e aumento del riassorbimento di acqua ed elettroliti.

La loperamide non altera la flora fisiologica. La loperamide inoltre, aumenta il tono dello sfintere anale. Imodium Diarrea e Meteorismo non agisce a livello centrale.

Simeticone

Simeticone è un agente inerte attivo in superficie con proprietà antischiuma, potenzialmente in grado di alleviare i sintomi legati al meteorismo associato a diarrea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Gran parte della loperamide ingerita è assorbita dall'intestino, ma a causa del significativo metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità sistemica è solo dello 0,3% circa. Il simeticone componente dell'associazione loperamide-simeticone non viene assorbito.

Distribuzione

Gli studi sulla distribuzione nei ratti mostra elevata affinità per la parete intestinale con preferenza per il legame ai recettori nello strato muscolare longitudinale. La loperamide si lega alle proteine plasmatiche per il 95%, principalmente all'albumina. Dati non clinici hanno mostrato che la loperamide è un substrato della glicoproteina P.

Metabolismo

La loperamide è quasi completamente estratta dal fegato, dove viene principalmente metabolizzata, coniugata ed escreta tramite la bile. La N-demetilazione ossidativa è la principale via metabolica per la loperamide e viene mediata principalmente attraverso CYP3A4 e CYP2C8. A causa di questo effetto elevato di primo passaggio, le concentrazioni plasmatiche di farmaco immodificato restano estremamente basse.

Eliminazione

L'emivita della loperamide nell'uomo è di circa 11 ore con un range di 9-14 ore.

L'escrezione di loperamide immodificata e dei suoi metaboliti ha luogo principalmente tramite le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

Gli studi acuti e cronici su loperamide non hanno mostrato tossicità specifica. I risultati di studi condotti *in vivo* e *in vitro* hanno indicato che loperamide non è genotossica. Negli studi di riproduzione, dosi molto elevate (40 mg/kg/die – 20 volte il livello massimo usato nell'uomo) di loperamide hanno compromesso la fertilità e la sopravvivenza fetale in associazione con tossicità materna nei ratti. Dosi inferiori non hanno avuto effetti sulla salute della madre e del feto e non hanno influenzato lo sviluppo peri- e post-natale.

La valutazione non clinica *in vitro* e *in vivo* di loperamide non indica effetti significativi a carico dell'elettrofisiologia cardiaca entro l'intervallo di concentrazione terapeuticamente rilevante e a multipli significativi di questo intervallo (fino a 47 volte superiori). Tuttavia, a concentrazioni estremamente alte associate al sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4), loperamide comporta effetti elettrofisiologici cardiaci che consistono in aritmie e nell'inibizione dei canali del potassio (hERG) e del sodio.

Simeticone appartiene alla classe dei polimetilsiliconi, ampiamente utilizzati in generale e in medicina da molti anni. Considerati biologicamente inerti, non mostrano proprietà tossiche e non sono stati oggetto di studi specifici sulla tossicità negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato anidro

Cellulosa microcristallina

Potassio acesulfame

Aroma di vaniglia artificiale (include glicole propilenico, maltodestrina e alcol benzilico)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Acido stearico

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimiche o chimico-fisiche con il prodotto.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister con pellicola “piega e rimuovi” costituito da un film di policlorotrifluoroetilene/PVC termosaldato con foglio di alluminio/polietilentereftalato (PET)/carta.

Blister da 6 compresse in confezioni da 6 e 12 compresse confezionate in scatole di cartone stampate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Johnson & Johnson SpA - Via Ardeatina km 23,500 00071 Santa Palomba Pomezia (ROMA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

AIC N. 048426011 “2 mg/125 mg compresse” 6 compresse in blister PCTFE/PVC/Al/PET/carta

AIC N. 048426023 “2 mg/125 mg compresse” 12 compresse in blister PCTFE/PVC/Al/PET/carta

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO