

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg loperamidklorida i 125 mg dimetikona kao simetikon.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži manje od 0,026 mg benzilnog alkohola i manje od 4,4 mg maltodekstrina (koji sadrži glukozu).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete su bijele boje, u obliku kapsula, dimenzija 16,4 x 6,7 mm, s utisnutim „IMO“ s jedne strane, i „2/125“ s druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek je namijenjen simptomatskom liječenju akutnog proljeva povezanog s gastrointestinalnim tegobama uzrokovanim stvaranjem plinova, a koje uključuju meteorizam, flatulenciju ili grčeve u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli stariji od 18 godina:

Započeti liječenje uzimanjem dvije tablete odjednom, a zatim nastaviti uzimajući po jednu tabletu nakon svake sljedeće tekuće stolice.

Najveća dopuštena doza su 4 tablete dnevno, tijekom najviše 2 dana.

Adolescenti između 12 i 18 godina starosti:

Započeti liječenje uzimanjem jedne tablete, a zatim nastaviti uzimajući po jednu tabletu nakon svake sljedeće tekuće stolice.

Najveća dopuštena doza su 4 tablete dnevno, tijekom najviše 2 dana.

Primjena u djece:

Djeca mlađa od 12 godina ne smiju uzimati Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete.

Primjena u starijih osoba:

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećena funkcija bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećena funkcija jetre:

S obzirom da nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka o primjeni lijeka u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete treba s oprezom primjenjivati u takvih bolesnika zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Način primjene

Kroz usta.

Tablete treba progutati s tekućinom.

4.3. Kontraindikacije

Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete ne smiju se primjenjivati:

- u djece mlađe od 12 godina starosti
- u bolesnika s poznatom preosjetljivosti na loperamidklorid, simetikon ili bilo koju od prisutnih pomoćnih tvari
- u bolesnika s akutnom dizenterijom koju karakteriziraju pojava krvi u stolici i povišena tjelesna temperatura
- u bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom
- u bolesnika s pseudomembranoznim kolitisom povezanim s primjenom antibiotika širokog spektra
- u bolesnika s bakterijskim enterokolitisom uzrokovanim invazivnim mikroorganizmima kao što su Salmonella, Shigella i Campylobacter.

Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete se ne smiju primjenjivati kada je potrebno izbjeći inhibiciju peristaltike uslijed moguće opasnosti od ozbiljnih posljedica uključujući ileus, megakolon i toksični megakolon. Primjena ovog lijeka mora se odmah prekinuti ako dođe do razvoja ileusa, konstipacije ili abdominalne distenzije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje proljeva istovremenom primjenom loperamida i simetikona je isključivo simptomatsko. Kad god je to moguće, treba odrediti etiologiju bolesti i prema tome primijeniti specifično liječenje.

U bolesnika s proljevom može se pojaviti gubitak tekućine i elektrolita. Važno je posvetiti pozornost nadomještanju izgubljene tekućine i elektrolita na prikladan način.

Ako unutar 48 sati nije primijećeno kliničko poboljšanje primjena Imodium COMBO 2 mg/125 mg tableta mora se prekinuti, a bolesnika savjetovati da kontaktira liječnika.

U bolesnika s AIDS-om koji su zbog proljeva liječeni Imodium COMBO 2 mg/125 mg tabletama, terapija se mora prekinuti čim se pojave prvi znakovi abdominalne distenzije. Zabilježeni su izolirani slučajevi opstipacije s povećanom opasnošću od razvoja toksičnog

megakolona u bolesnika s AIDS-om koji su imali infektivni kolitis uzrokovan virusnim i bakterijskim patogenima, a koji su liječeni loperamidkloridom.

Iako nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka o primjeni ovog lijeka u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete treba s oprezom primjenjivati u takvih bolesnika zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza koje za posljedicu može imati relativno predoziranje što onda dovodi do toksičnog djelovanja na središnji živčani sustav (SŽS). Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete treba primjenjivati uz liječnički nadzor u bolesnika s disfunkcijom jetre.

Opisana je zlouporaba loperamida kod ovisnika o opijatima radi olakšanja simptoma ustezanja ili postizanja euforije.

Prijavljena je povezanost predoziranja i kardioloških događaja, uključujući produženi QT interval i QRS kompleks te torsades de pointes. U nekim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.9).

Predozirom se može otkriti postojeći Brugada sindrom.

Bolesnici ne smiju prekoračiti preporučenu dozu i/ili preporučeno trajanje liječenja.

Imodium Combo sadrži manje od 0,026 mg benzilnog alkohola.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Zbog rizika od metaboličke acidoze, mjere opreza trebaju se poduzeti u trudnoći, dojenju, bolesti jetre ili bubrega.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 0,00044 mg alkohola (etanola) u svakoj tableti. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži maltodekstrin koji sadrži glukozu. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neklinički podaci pokazuju da je loperamid supstrat P-glikoproteina.

Istovremena primjena loperamida (u pojedinačnoj dozi od 16 mg) s kinidinom ili ritonavinom koji su inhibitori P-glikoproteina, rezultirala je porastom razina loperamida u plazmi 2 do 3 puta. Nije poznat klinički značaj ove farmakokinetičke interakcije s inhibitorima P-glikoproteina kod primjene loperamida u preporučenim dozama.

Istovremena primjena loperamida (u pojedinačnoj dozi od 4 mg) s itrakonazolom, inhibitorom CYP3A4 i P-glikoproteina, imala je za posljedicu porast koncentracije loperamida u plazmi 3 do 4 puta. U istom ispitivanju je CYP2C8 inhibitor gemfibrozil uzrokovao porast koncentracije loperamida približno 2 puta. Kombinacija itrakonazola i gemfibrozila rezultirala je 4-strukim povećanjem vršne koncentracije loperamida u plazmi, odnosno zabilježeno je 13-struko povećanje ukupne ekspozicije lijeku. Ova povišenja nisu utjecala na središnji živčani sustav, što je utvrđeno psihomotoričkim testovima (npr. subjektivni osjećaj pospanosti i test supstitucije brojki simbolima - DDST).

Istovremena primjena loperamida (u pojedinačnoj dozi od 16 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4 i P-glikoproteina, rezultirala je povišenjem koncentracije loperamida u plazmi 5 puta.

Ovo povišenje nije imalo za posljedicu povećan farmakodinamički učinak, što je utvrđeno pupilometrijom.

Istovremena primjena s desmopresinom primijenjenim kroz usta rezultirala je povećanjem koncentracije desmopresina u plazmi 3 puta, vjerojatno zbog sporijeg gastrointestinalnog motiliteta.

Za očekivati je da će lijekovi sa sličnim farmakološkim svojstvima pojačavati učinak loperamida dok bi lijekovi koji ubrzavaju gastrointestinalni prolaz trebali smanjivati njegovo djelovanje.

Budući da se simetikon ne apsorbira iz probavnog sustava, ne očekuju se bitne interakcije između simetikona i drugih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako nije utvrđena sigurnost primjene u ljudi tijekom trudnoće, iz ispitivanja na životinjama proizlazi da ne postoje indicije kako loperamid ili simetikon imaju bilo kakva teratogena ili embriotoksična svojstva. Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete nije preporučljivo primjenjivati u trudnoći, posebice tijekom prvog trimestra, osim ako je klinički opravdano.

Dojenje

Male količine loperamida mogu se pojaviti u majčinom mlijeku. Stoga se ne preporučuje primjena Imodium COMBO 2 mg/125 mg tableta tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U bolesnika liječenih loperamidom su zabilježeni umor, omaglica, pospanost, smanjena razina svijesti i gubitak svijesti. Bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima ili rukovati strojevima ako lijek utječe na njih (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

4.8. Nuspojave

Sigurnost istovremene primjene loperamida i simetikona je ocijenjena na temelju rezultata prikupljenih iz 5 kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo 2040 bolesnika. U sva ispitivanja su bili uključeni bolesnici s akutnim proljevom i plinovima uzrokovanom nelagodnom u trbuhu, a koji su uzimali simetikon i loperamid u obliku tablete za žvakanje. U četiri ispitivanja je kombinacija loperamida i simetikona uspoređivana s loperamidom, simetikonom i placebom, a u jednom kliničkom ispitivanju su uspoređivana dva farmaceutska oblika kombinacije loperamida i simetikona s placebom.

Najčešće prijavljivane nuspojave (npr. one s učestalošću $\geq 1\%$) tijekom kliničkih ispitivanja (s % učestalosti) bile su: poremećaj osjeta okusa-disgeuzija (2,6%) i mučnina (1,6%).

Sigurnost primjene loperamidklorida je procijenjena analizom rezultata 26 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je 2755 odraslih i djece u dobi od 12 i više godina dobivalo loperamidklorid za liječenje akutnog proljeva. Najčešće prijavljivane nuspojave ($> 1\%$) tijekom ovih kliničkih ispitivanja bile su: opstipacija (2,7%), nadutost (1,7%), glavobolja (1,2 %) i mučnina (1,1%).

Sigurnost primjene loperamidklorida je također ocijenjena analizom rezultata 5 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je 321 bolesnik dobivao loperamidklorid za liječenje kroničnog proljeva. Najčešće prijavljivane nuspojave ($> 1\%$) tijekom ovih kliničkih ispitivanja bile su: nadutost (2,8%), opstipacija (2,2%), omaglica (1,2 %) i mučnina (1,2%).

Sigurnost primjene loperamidklorida je bila procjenjivana kroz rezultate 13 kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo 607 bolesnika u dobi od 10 dana do 13 godina, a dobivali su loperamidklorid za liječenje akutnog proljeva. Jedina nuspojava u bolesnika liječenih loperamidkloridom prijavljena s učestalošću $\geq 1\%$ bila je povraćanje.

Tablica 1 prikazuje prijavljene nuspojave povezane s primjenom loperamida i simetikona bilo tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet. Također, prikazane su i prijavljene nuspojave povezane s primjenom samog loperamidklorida (jedna od aktivnih tvari u kombinaciji loperamida i simetikona).

Prikazane nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti na sljedeći način: Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); i vrlo rijetko ($< 1/10000$), nije poznato (ne može biti procijenjeno iz raspoloživih podataka).

Tablica 1

Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	reakcija preosjetljivosti ^a , anafilaktička reakcija (uključujući anafilaktički šok) ^a , anafilaktoidna reakcija ^a
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	glavobolja ^b , disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)
Manje često:	omaglica ^c , pospanost ^a
Rijetko:	gubitak svijesti ^a , smanjena razina svijesti ^a , stupor ^a , hipertonija ^a , poremećaj koordinacije pokreta ^a
Poremećaji oka	
Rijetko:	mioza ^a
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	mučnina
Manje često:	bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu ^b , bol u gornjem dijelu abdomena ^b , povraćanje, opstipacija, abdominalna distenzija ^c , dispepsija ^c , nadutost, suhoća usta
Rijetko:	ileus ^a , (uključujući paralitički ileus), megakolon ^a (uključujući toksični megakolon ^d)
Nepoznato	akutni pankreatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	osip
Rijetko:	bulozne erupcije (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ^a , toksičnu epidermalnu nekrolizu ^a i multiformni eritem ^a), angioedem ^a , urtikarija ^a , pruritus ^a
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Rijetko:	retencija mokraće ^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	astenija (slabost)
Rijetko:	umor ^a

^aUključivanje ovih pojmova se temelji na izvješćima za loperamidklorid nakon stavljanja u promet. S obzirom da u postupak utvrđivanja nuspojava nakon stavljanja u promet nije bilo uvedeno razlikovanje kroničnih od akutnih indikacija, odnosno, odraslih od djece, učestalost je procjenjivana na osnovu prikupljenih podataka iz svih kliničkih ispitivanja u kojima se loperamid HCl pojavljivao u kombinaciji, uključujući ispitivanja u djece ≤ 12 godina (N = 3683).

^bUključivanje ovih pojmova se temelji na izvješćima za loperamidklorid tijekom kliničkih ispitivanja. Učestalost je procijenjena na osnovu podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja u kojima je loperamidklorid primjenjivan u slučajevima akutnog proljeva (N = 2755).

^cUključivanje ovih pojmova se temelji na izvješćima za kombinaciju loperamidklorid-simetikon nakon stavljanja u promet. Kategorija učestalosti dodijeljena je na temelju kliničkih ispitivanja kombinacije loperamid-simetikon u akutnim proljevima (N = 618). *Omaglica* i *abdominalna distenzija* su nuspojave također zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja s loperamidkloridom.

^dVidi dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Simptomi:

U slučaju predoziranja (uključujući relativno predoziranje uslijed oštećene funkcije jetre) mogu se javiti: depresija središnjeg živčanog sustava (stupor, poremećaj koordinacije pokreta, pospanost, mioza, mišićna hipertoničnost i depresija disanja), suhoća usta, nelagoda u abdomenu, mučnina i povraćanje, opstipacija, retencija mokraće i paralitički ileus. Djeca mogu biti osjetljivija od odraslih glede učinaka predoziranja na SŽS.

Kod pojedinaca koji su se predozirali loperamidom, opaženi su kardiološki događaji kao što je produženi QT interval i QRS kompleks, torsades de pointes, druge ozbiljne ventrikularne aritmije, srčani zastoj i sinkopa (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni su i smrtni slučajevi.

Zlouporaba, pogrešna uporaba i/ili predoziranje s prekomjerno velikim dozama loperamidklorida može razotkriti Brugada sindrom.

Nakon prestanka terapije lijekom, primijećeni su slučajevi sindroma ustezanja u pojedinaca koji su zlorabili, pogrešno koristili ili se namjerno predozirali s prekomjernim dozama loperamida.

Terapija:

U slučajevima predoziranja, potrebno je pratiti EKG te posebno obratiti pažnju na pojavu produženja QT intervala, proširenja QRS kompleksa, aritmija ili promjena u skladu s Brugada sindromom.

Ako se pojave simptomi predoziranja može se primijeniti protuotrov nalokson. Budući da je trajanje djelovanja loperamidklorida dulje od djelovanja naloksona (1 do 3 sata), može biti potrebna ponovna primjena naloksona. Bolesnika stoga treba pažljivo nadzirati najmanje 48 sati kako bi se pravovremeno uočila eventualna depresija središnjeg živčanog sustava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu / Antipropulzivi

ATK oznaka: A07DA53

Loperamid se veže na opijadni receptor u stijenci crijeva što ima za posljedicu smanjenje propulzivne peristaltike crijeva, produženje vremena prolaska kroz crijeva i poboljšanje resorpcije vode i elektrolita. Loperamid ne mijenja fiziološku floru crijeva. Loperamid povećava tonus analnog sfinktera. Imodium COMBO 2 mg/125 mg tablete ne djeluju na SŽS ako se primjenjuju u preporučenim dozama.

Simetikon je inertna, površinski aktivna tvar kojoj je svojstveno suzbijanje pjenjenja, što potencijalno može olakšati plinovima uzrokovane simptome udružene s proljevom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Većina kroz usta unešenog loperamida se apsorbira putem crijeva, ali mu je sustavna bioraspoloživost samo oko 0,3% zbog značajnog metabolizma tijekom prvog prolaza kroz jetru. Simetikon, sastavni dio kombiniranog lijeka loperamid/simetikon, se ne apsorbira.

Distribucija

Neklinička ispitivanja o raspodjeli u štakora su pokazala jak afinitet loperamida prema stijenci crijeva, s izrazitom sklonošću za vezanje na receptore uzdužnih mišića crijeva. Vezanje loperamida na proteine plazme je 95%, uglavnom na albumin. Neklinički podaci su pokazali da je loperamid supstrat P-glikoproteina.

Metabolizam

Loperamid se skoro u potpunosti izdvaja i pretežno metabolizira u jetri te konjugiran izlučuje putem žuči. Oksidativna N-demetilacija predstavlja osnovni metabolički put loperamida i odvija se uglavnom preko CYP3A4 i CYP2C8 enzima. Zbog značajnog metabolizma loperamida tijekom prvog prolaska kroz jetru, koncentracija nepromijenjenog lijeka u plazmi ostaje izuzetno niska.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije loperamida u čovjeka iznosi oko 11 sati (u rasponu od 9 do 14 sati). Izlučivanje nepromijenjenog loperamida i metabolita odvija se uglavnom putem stolice.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja akutne i kronične toksičnosti loperamida nisu utvrdila neko određeno toksično djelovanje. Rezultati provedenih *in vivo* i *in vitro* ispitivanja pokazuju da loperamid nije genotoksičan.

U nekliničkim ispitivanjima utjecaja na reprodukciju, vrlo visoke doze (40 mg/kg/dan – 240 puta veća od maksimalne doze primijenjene u ljudi) loperamida umanjile su plodnost i stupanj preživljavanja fetusa uz toksično djelovanje na skotnu ženku štakora.

Niže doze nisu imale utjecaj na zdravlje ženki ili fetusa i nisu utjecale na njegov perinatalni i postnatalni razvoj.

Simetikon spada u skupinu linearnih polidimetilsiloksana, tvari koje su već dugi niz godina u općoj i medicinskoj uporabi, smatra ih se biološki inertnima pa nisu bile predmet zasebnih ispitivanja toksičnosti na životinjama.

Neklinička *in vitro* i *in vivo* ocjena loperamida ne ukazuje na značajne učinke na elektrofiziologiju srca u rasponu terapijski relevantnih koncentracija kao ni pri značajnim višestrukim vrijednostima tog raspona (do 47 puta). Međutim, pri iznimno visokim koncentracijama povezanim s predoziranjem (vidjeti dio 4.4), loperamid ima djelovanje na elektrofiziologiju srca koje se sastoji od inhibicije struja kalija (hERG) i natrija te aritmija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
acesulfamkalij
umjetna aroma vanilije (sadrži propilenglikol; maltodekstrin; etanol; benzilni alkohol)
natrijev škroboglikolat, vrste A
stearatna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje lijeka sadrži 6 tableta u PVC/PCTFE//papir/PET/Alu blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

McNeil Healthcare (Ireland) Limited
Block 5, High Street, Tallaght
Dublin 24
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-849757099

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. travnja 2013./17. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. siječnja 2023.