

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMODIUM 2 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma cápsula contém 2 mg de cloridrato de loperamida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém:

Lactose - 120,65 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula com cabeça verde e corpo cinzento escuro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IMODIUM está indicado no tratamento sintomático das diarreias agudas e crónicas. Após ileostomia, IMODIUM permite diminuir o número e volume das fezes e aumentar a sua consistência.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

IMODIUM cápsulas deve ser tomado com líquidos

Posologia

Adultos e crianças com mais de 6 anos de idade:

Diarreia aguda: a dose inicial é de 2 cápsulas para os adultos e de 1 cápsula para as crianças; seguida de 1 cápsula após cada dejeção diarreica.

Diarreia crónica: a dose inicial é de 2 cápsulas por dia para os adultos e de 1 cápsula por dia para as crianças; esta dose deve ser adaptada até se obter 1-2 dejeções sólidas por dia, o que geralmente é possível com uma dose de manutenção de 1 a 6 cápsulas por dia.

A dose máxima, para as diarreias agudas e crónicas é de 8 cápsulas por dia, para os adultos; nas crianças a dose máxima diária deve estar relacionada com o peso (3 cápsulas/20 kg).

População pediátrica

Crianças com idade inferior a 6 anos: a utilização de IMODIUM cápsulas em crianças com idade inferior a 6 anos não está recomendada.

Para crianças entre os 2-5 anos recomenda-se a utilização de IMODIUM solução oral.

Crianças com idade inferior a 12 anos:

Existe informação limitada quanto à utilização em crianças com idade inferior a 12 anos. Ver secção 4.8.

Idosos:

Não é necessário nenhum ajustamento da dose.

Insuficiência Renal:

Não é necessário nenhum ajustamento da dose para doentes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática:

Embora não existam dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com insuficiência hepática, IMODIUM cápsulas deve ser usado com precaução nestes doentes devido a estar reduzido o mecanismo de primeira passagem (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Não está recomendado em crianças com menos de 24 meses de idade.
- IMODIUM cápsulas não deve ser administrado como tratamento primário:
- Em doentes com desinteria aguda, que é caracterizada por febre elevada e sangue nas fezes;
- Em doentes com colite ulcerosa aguda;
- Em doentes com enterocolite bacteriana causada por microorganismos invasivos incluindo Salmonela, Shigela e Campylobacter;
- Em doentes com colite pseudomembranosa associada com o uso de antibióticos de largo espectro.

Em geral, IMODIUM não deve ser administrado quando for necessário evitar a inibição do peristaltismo devido ao possível risco de sequelas significativas incluindo íleus, megacólon e megacólon tóxico. IMODIUM deve ser interrompido rapidamente quando surgir obstipação, distensão abdominal ou desenvolvimento de íleus.

O tratamento da diarreia com IMODIUM é apenas sintomático. Sempre que se possa determinar uma etiologia subjacente, deve-se proceder quando apropriado (ou quando indicado) ao tratamento da causa da diarreia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que o tratamento da diarreia com IMODIUM é apenas sintomático, sempre que se possa determinar uma etiologia subjacente, deve-se proceder quando apropriado (ou quando indicado) ao tratamento da causa da diarreia

Em doentes com diarreia, particularmente em crianças, pode ocorrer depleção de fluidos e eletrólitos. Em tais casos, a medida mais importante a tomar é a administração de terapêutica adequada de substituição dos fluidos e eletrólitos.

IMODIUM não deve ser administrado a crianças com menos de 6 anos de idade sem prescrição e controlo médico.

Na diarreia aguda, caso não se observe melhoria clínica no prazo de 48 horas, deve-se interromper a administração de IMODIUM e os doentes devem consultar o seu médico assistente.

Doentes com SIDA tratados com IMODIUM para a diarreia devem interromper o tratamento nos primeiros sinais de distensão abdominal. Tem havido notificação de casos isolados de obstipação com um aumento do risco de megacólon tóxico em doentes com SIDA com colite infecciosa de patogénese tanto viral como bacteriana tratados com cloridrato de loperamida.

Embora não estejam disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático, IMODIUM deve ser usado com precaução nestes doentes devido à redução do metabolismo de primeira passagem.

Os doentes com insuficiência hepática devem ser monitorizados quanto aos sinais de toxicidade a nível do sistema nervoso central

Uma vez que a maioria do fármaco é metabolizado e os metabolitos, ou o fármaco não metabolizado, são excretados nas fezes, não é necessário ajustamento das doses em doentes com insuficiência renal.

Foi descrito abuso e utilização indevida de loperamida, um substituto opióide, em indivíduos dependentes de opiáceos (ver secção 4.9).

Foram notificados eventos cardíacos, incluindo prolongamento do intervalo QT e do complexo QRS, e torsades de pointes, associados à sobredosagem. Nalguns casos, estes tiveram um resultado fatal (ver secção 4.9). A sobredosagem pode revelar a presença da síndrome de Brugada. Os doentes não devem exceder a dose e/ou a duração do tratamento recomendadas.

Existe informação limitada quanto à utilização em crianças com idade inferior a 12 anos. Ver secção 4.8.

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados não clínicos mostraram que a loperamida é um substrato da glicoproteína-P. A administração simultânea de loperamida (dose única de 16 mg) com quinidina ou ritonavir, ambos inibidores da P-glicoproteína, resultou num aumento de dois a três vezes mais nos níveis plasmáticos de loperamida. Desconhece-se a relevância clínica desta interação farmacocinética com inibidores da glicoproteína-P, quando a loperamida é administrada nas doses recomendadas (2 mg, até 16 mg correspondente à dose máxima diária).

A administração concomitante de loperamida (4 mg dose única) com itraconazol, um inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína-P, resultou num aumento 3 a 4 vezes da concentração plasmática de loperamida. No mesmo estudo, um inibidor da CYP2C8, gemfibrozil, aumentou as concentrações plasmáticas em aproximadamente 2 vezes. A associação de itraconazol e gemfibrozil resultou num aumento de 4 vezes no dos níveis plasmáticos máximos de loperamida e 13 vezes na exposição total plasmática. A este aumento não foram associados a efeitos sobre o Sistema Nervoso Central conforme verificado por testes psicomotores (i.e., sonolência subjetiva e Teste de Substituição do Símbolo Digital).

A administração concomitante de loperamida (16 mg dose única) e cetoconazol, um inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína-P, resultou num aumento de 5 vezes nas concentrações plasmáticas de loperamida. A este aumento não foi associado aumento dos efeitos farmacodinâmicos conforme verificado por pupilometria.

O tratamento concomitante com desmopressina por via oral resultou num aumento de 3 vezes das concentrações plasmáticas de desmopressina, presumivelmente devido à motilidade gastrointestinal lenta.

É expectável que fármacos com propriedades farmacológicas semelhantes potenciem os efeitos de loperamida e que fármacos que acelerem o trânsito gastrointestinal possam diminuir os seus efeitos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Embora não haja provas de que o IMODIUM possui propriedades teratogénicas ou embriotóxicas, antes de administrar IMODIUM durante a gravidez, especialmente, durante o primeiro trimestre, devem-se ponderar os benefícios terapêuticos para a mãe, em relação aos potenciais riscos para o feto.

Amamentação

A toma de loperamida não é recomendada durante a amamentação, uma vez que podem ser encontradas pequenas quantidades desta no leite materno..

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Poderá ocorrer fadiga, tonturas, vertigens e, ou confusão após administração de cloridrato de loperamida, para tratamento de síndromes diarreicas. Consequentemente, é aconselhável precaução na utilização de maquinaria e na condução de viaturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos e crianças com idade ≥ 12 anos

A segurança de cloridrato de loperamida foi avaliada em 3076 adultos e em crianças com idade ≥ 12 anos que participaram em 31 ensaios clínicos controlados e não controlados, em que o cloridrato de loperamida foi usado para o tratamento de diarreia. 26 destes ensaios, destinavam-se ao tratamento da diarreia aguda (N=2755) e 5 ensaios destinavam-se ao tratamento da diarreia crónica (N=321).

Os efeitos adversos mais frequentemente descritos (isto é com uma incidência $\geq 1\%$) em ensaios clínicos que utilizam o cloridrato de loperamida para tratamento da diarreia aguda foram: obstipação (2.7%), flatulência (1.7%), cefaleia (1.2%) e náuseas (1.1%).

Nos ensaios clínicos em que o cloridrato de loperamida é usado para tratamento da diarreia crónica os efeitos adversos mais descritos (isto é com uma incidência $\geq 1\%$) são: flatulência (2.8%), obstipação (2.2%), náuseas (1.2%) e tonturas (1.2%).

A tabela 1 descreve as reações adversas que foram descritas com a utilização de cloridrato de loperamida a partir de qualquer ensaio clínico (em diarreia aguda ou diarreia crónica, ou ambos) ou na experiência pós-comercialização.

A frequência de reações adversas utiliza a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas

Classificação por sistema	Indicação		
	Diarreia aguda (N=2755)	Diarreia crónica (N=321)	Diarreia aguda + diarreia crónica e experiência pós-comercialização
Doenças do sistema imunitário Reação de hipersensibilidade Reação anafilática (incluindo choque anafilático) Reação anafilactóide			Raras
Doenças do sistema nervoso			
Dor de cabeça	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Tontura	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Sonolência (a), Perda de consciência (a), estupor (a) Depressão a nível da consciência (a), hipertonia (a), coordenação alterada (a)			Pouco frequentes Raras
Afeções oculares Miose (a)			Raras
Doenças gastrointestinais			
Obstipação, náuseas, flatulência	Frequente	Frequente	Frequente
Dor abdominal, desconforto abdominal, boca seca	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Dor abdominal superior, vômitos	Pouco frequente		Pouco frequente
Dispepsia		Pouco frequente	Pouco frequente
Íleo (a) (incluindo íleo paralítico) megacólon (a) (incluindo megacólon tóxico), glossodinia			Raras

(a) (c)			
Distensão abdominal	Pouco Frequentes		Pouco Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Erupção bolhosa (a) (incluindo síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme), angioedema (a), urticária (a), prurido (a)			Raras
Erupção cutânea	Pouco Frequentes		Pouco Frequentes
Doenças renais e urinárias Retenção urinária (a)			Raras
Perturbações gerais e alterações no local de administração Fadiga			Raras

a: a inclusão deste termo baseia-se em relatos pós-comercialização de cloridrato de loperamida. Como o processo de determinação de reações adversas medicamentosas pós-comercialização não diferencia as indicações para diarreia crónica e aguda ou adultos e crianças, a frequência é estimada a partir de todos os ensaios clínicos com cloridrato de loperamida, incluindo os ensaios em crianças ≤ 12 anos (N=3683).

b: ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

c: apenas para comprimidos orodispersíveis.

População pediátrica

A segurança de cloridrato de loperamida foi avaliada em 607 doentes com idade entre 10 dias e 13 anos, que participaram em 13 ensaios clínicos controlados e não controlados, que utilizaram o cloridrato de loperamida no tratamento da diarreia aguda. De um modo geral, o perfil de reações adversas medicamentosas nesta população de doentes foi semelhante ao observado em ensaios clínicos de cloridrato de loperamida em adultos e crianças com idade superior ou igual a 12 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

No caso de ocorrer sobredosagem (incluindo sobredosagem relativa, devida a insuficiência hepática) pode surgir depressão do sistema nervoso central (torpor, anomalia na coordenação, sonolência, miose, hipertonia muscular, depressão respiratória), retenção urinária e podendo também surgir íleus. As crianças podem ser mais sensíveis aos efeitos a nível do sistema nervoso central, do que os adultos.

Observaram-se eventos cardíacos em indivíduos que ingeriram doses excessivas de loperamida, tais como prolongamento do intervalo QT e do complexo QRS, torsades de pointes, outras arritmias ventriculares graves, paragem cardíaca e síncope (ver secção 4.4). Foram igualmente notificados casos fatais. A sobredosagem pode revelar a presença da síndrome de Brugada.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, deve ser iniciada a monitorização do intervalo QT por ECG.

No caso de surgirem sintomas de sobredosagem ao nível do sistema nervoso central pode-se administrar como antídoto a naloxona.

Uma vez que a duração de ação de IMODIUM é mais prolongada do que a de naloxona (1 a 3 horas), recomenda-se repetir o tratamento com a naloxona. Portanto, os doentes devem permanecer sob vigilância, durante pelo menos 48 h, a fim de detetar possíveis efeitos de depressão a nível do sistema nervoso central.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.3.2.2.1 – Aparelho digestivo. Modificadores da motilidade gastrointestinal. Modificadores da motilidade intestinal. Antidiarreicos. Obstipantes.

Código ATC: A07DA03

Mecanismo de Ação

A loperamida liga-se aos recetores opiáceos da parede intestinal. Consequentemente, inibe a libertação de acetilcolina e de prostaglandinas, e deste modo, reduz o peristaltismo propulsivo, aumentando o tempo de trânsito intestinal.

A loperamida aumenta o tónus do esfíncter anal, reduzindo a incontinência.

Devido à sua elevada afinidade para a parede intestinal e considerável metabolismo de primeira passagem, a loperamida praticamente não atinge a circulação sistémica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A maioria da loperamida ingerida é absorvida no intestino, mas devido ao metabolismo de primeira passagem a biodisponibilidade sistémica é de apenas

aproximadamente 0.3%. As formulações de cloridrato de loperamida são bioequivalentes em termos de taxa e de extensão da absorção de loperamida.

Distribuição

Estudos de distribuição em ratos demonstram uma elevada afinidade para a parede do intestino, preferencialmente com ligação aos recetores da camada muscular longitudinal. A ligação de loperamida às proteínas plasmáticas é de 95%, principalmente a albumina. Dados não clínicos demonstram que a loperamida é um substrato da glicoproteína P.

Biotransformação

Loperamida é quase totalmente extraída pelo fígado, onde é predominantemente metabolizada, conjugada e excretada pela bÍlis. N-desmetilação oxidativa é a principal via metabólica para a loperamida e é mediada principalmente por CYP3A4 e CYP2C8. Devido ao efeito de primeira passagem muito elevado, as concentrações plasmáticas do fármaco inalterado permanecem extremamente baixas.

Eliminação

A semivida no Homem é cerca de 11 horas com uma variação de 9-14 horas. A excreção de loperamida inalterada e dos metabolitos ocorre principalmente através das fezes.

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos na população pediátrica. É esperado que o comportamento farmacocinético de loperamida e interações medicamentosas com loperamida sejam semelhantes em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A loperamida induziu efeitos tóxicos em animais unicamente a partir de níveis de exposição superiores à exposição no homem, indicando pouca importância no seu uso clínico.

O fármaco não demonstrou potencial carcinogénico ou genotóxico. Estudos de toxicidade de reprodução demonstraram que a loperamida, em doses muito superiores à dose humana, pode afetar a fertilidade e sobrevivência fetal.

A avaliação não clínica in vitro e in vivo da loperamida indica que não ocorrem efeitos eletrofisiológicos cardíacos significativos no intervalo de concentrações que são terapêuticamente relevantes e a múltiplos significativos deste intervalo (até 47 vezes). No entanto, em concentrações extremamente elevadas, associadas a sobredosagem (ver secção 4.4), a loperamida revela ações eletrofisiológicas cardíacas que consistem na inibição das correntes de potássio (hERG) e sódio, bem como em arritmias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Amido de milho

Talco
Estearato de magnésio
Gelatina
Indigotina (E132)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Eritrosina (E127)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são embaladas em fita termossoldada, constituída por fita de alumínio e de cloreto de polivinilo, em embalagens contendo 10 e 20 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Johnson & Johnson, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9
2740-262 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9385112 - 10, cápsulas, 2 mg, fita termossoldada de PVC/ Alu

N.º de registo: 9385104 - 20, cápsulas, 2 mg, fita termossoldada de PVC/ Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 26-06-2020 INFARMED

Data da primeira autorização: 3 de janeiro de 1974
Data de revisão: 31 de dezembro de 1997
Data da última renovação: 23 de outubro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO