

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imodium Duo 2 mg/125 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat: loperamidehydrochloride 2 mg en simeticon equivalent aan 125 mg dimeticon.

Hulpstoffen met bekend effect.

Elk tablet bevat minder dan 0,026 mg benzylalcohol en minder dan 4,4 mg maltodextrine (bevat glucose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten, niet omhuld

De tabletten zijn wit, capsulevormig met de inscriptie "IMO" aan één zijde en aan de andere zijde "2" en "125" gescheiden door een lijn. Deze lijn is niet bedoeld om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imodium Duo is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar, wanneer deze acute diarree gepaard gaat met klachten die het gevolg zijn van 'lucht in de darmen', zoals een opgeblazen gevoel, krampen of winderigheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen vanaf 18 jaar

Beginnen met twee tabletten, daarna één tablet na elke losse stoelgang. Er mogen niet meer dan 4 tabletten per dag genomen worden, gedurende ten hoogste 2 dagen.

Adolescenten tussen 12 en 18 jaar

Beginnen met één tablet, daarna één tablet na elke losse stoelgang. Er mogen niet meer dan 4 tabletten per dag genomen worden, gedurende ten hoogste 2 dagen.

Pediatrische patienten

Imodium Duo mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis vereist voor ouderen.

Gebruik bij nierfalen

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patienten met nierfalen.

Gebruik bij leverinsufficiëntie

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Imodium Duo voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde first-passmetabolisme (zie rubriek 4.4).

Toedieningswijze

Het correcte aantal tabletten in hun geheel inslikken met water.

4.3 Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 12 jaar;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Patiënten met acute dysenterie, gekarakteriseerd door bloed in de stoelgang en hoge koorts;
- Patiënten met acute colitis ulcerosa;
- Patiënten met pseudomembraneuze colitis geassocieerd met breedspectrumantibiotica;
- Patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen, zoals Salmonella, Shigella en Campylobacter.

Imodium Duo mag niet gebruikt worden wanneer remming van de peristaltiek vermeden moet worden vanwege een mogelijk risico op belangrijke bijwerkingen zoals ileus, megacolon en toxisch megacolon. Het gebruik moet onmiddellijk worden gestaakt bij constipatie, ileus of een opgezwollen buik.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling van diarree met loperamide-simeticone is enkel symptomatisch. Van zodra er een onderliggende etiologie kan worden vastgesteld, dient een specifieke behandeling te worden gegeven indien toepasselijk.

Bij patiënten met (ernstige) diarree, kunnen vocht- en elektrolytdepletie optreden. Het is belangrijk om aandacht te besteden aan geschikte vocht- en elektrolytaanvulling.

Als er geen klinische verbetering wordt waargenomen binnen 48 uur, moet de toediening van Imodium Duo worden gestopt. Patiënten moet worden aangeraden om hun arts te raadplegen.

Aidspatiënten die voor diarree behandeld worden met Imodium Duo dienen deze behandeling te stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld werden met loperamidehydrochloride, zijn geïsoleerde gevallen gemeld van obstipatie met een verhoogd risico op toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverstoornissen, moet Imodium Duo voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde first-passmetabolisme. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverstoornissen vermits het kan resulteren in een relatieve overdosering leidend tot toxiciteit in het centrale zenuwstelsel (CZS). Imodium Duo moet gebruikt worden onder medisch toezicht bij patiënten met ernstige leverdisfunctie.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en torsades de pointes, zijn gerapporteerd bij overdosering. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Door overdosering kan een reeds bestaand Brugada-syndroom tot uiting komen. Patiënten dienen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet te overschrijden.

Imodium Duo bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit middel bevat minder dan 0,00044 mg alcohol (ethanol). Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit middel bevat maltodextrine wat glucose bevat. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-klinische data toonden aan dat loperamide een P-glycoproteïnesubstraat is.

Gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg in een dosis) met kinidine of ritonavir, beide P-glycoproteïneremmers, leidde tot een twee- tot drievoudige verhoging van de loperamide-plasmaspiegels. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met P-glycoproteïneremmers, als loperamide wordt toegediend in de aanbevolen dosering, is niet bekend.

Het gelijktijdig gebruik van loperamide (4 mg éénmalige dosis) en itraconazol, een inhibitor van CYP3A4 en een P-glycoproteïneremmer, resulteerde in een 3- tot 4-voudige verhoging van de loperamide-plasmaspiegels. In dezelfde studie had gemfibrozil, een CYP2C8-inhibitor, een verhoging van loperamide met ongeveer een 2-voud tot gevolg. De associatie van itraconazol met gemfibrozil resulteerde in een 4-voudige verhoging van de maximale plasmaspiegels van loperamide en een 13-voudige verhoging van de totale plasmablootstelling. Deze verhogingen werden niet geassocieerd met meetbare effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS), zoals gemeten door psychomotorische tests (i.e. subjectieve duizeligheid en de “Digit Symbol Substitution Test”).

De gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg eenmalige dosis) en ketoconazol, een inhibitor van CYP3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een 5-voudige toename van de plasmaconcentratie van loperamide. Deze toename was niet geassocieerd met toegenomen farmacodynamische effecten zoals gemeten door pupillometrie.

Gelijktijdige behandeling met oraal desmopressine leidde tot een 3-voudige toename van de plasmaconcentraties van desmopressine, vermoedelijk door een tragere gastrointestinale motiliteit.

Er wordt verwacht dat geneesmiddelen met gelijkaardige farmacologische eigenschappen het effect van loperamide kunnen versterken en dat geneesmiddelen die de gastrointestinale transit versnellen dit effect kunnen verminderen.

Aangezien simeticon niet wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, worden er geen relevante interacties tussen simeticon en andere geneesmiddelen verwacht.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid bij menselijke zwangerschap is niet aangetoond, hoewel er uit dierstudies geen aanwijzingen zijn dat loperamide of simeticon teratogene of embryotoxische eigenschappen heeft. Imodium Duo dient niet te worden gegeven tijdens de zwangerschap, vooral niet tijdens het eerste trimester, als dat niet klinisch gerechtvaardigd is.

Borstvoeding

Er kunnen kleine hoeveelheden loperamide in de moedermelk terechtkomen. Imodium Duo wordt dan ook niet aangeraden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Het effect op de menselijke vruchtbaarheid werd niet geëvalueerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Imodium Duo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, duizeligheid en sufheid kunnen zich echter voordoen bij patiënten met diarreesyndromen die worden behandeld met loperamideHCl (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van een auto of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van loperamide-simeticon werd geëvalueerd bij 2040 patiënten die deelnamen aan vijf klinische studies. Alle studies waren bij patiënten met acute diarree en ongemak door gassen en met de kauwtablet loperamide-simeticon formulering. Vier studies vergeleken loperamide-simeticon met loperamide, simeticon en placebo en één studie vergeleek twee formuleringen van loperamide-simeticon met placebo.

De vaakst gemelde bijwerkingen (d.w.z., met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies waren (met % incidentie): dysgeusie (2,6%) en misselijkheid (1,6%).

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 2755 patiënten van 12 jaar en ouder die deelnamen aan 26 gecontroleerde en ongecontroleerde klinische studies met loperamide HCl voor de behandeling van acute diarree. De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 1\%$) in deze klinische studies waren constipatie (2,7%), winderigheid (1,7%), hoofdpijn (1,2%) en misselijkheid (1,1%).

De veiligheid van loperamide HCl werd ook geëvalueerd bij 321 patiënten die deelnamen aan 5 gecontroleerde en ongecontroleerde klinische studies met loperamide HCl voor de behandeling van chronische diarree. De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 1\%$) in deze klinische studies waren winderigheid (2,8%), constipatie (2,2%), duizeligheid (1,2%) en misselijkheid (1,2%).

Pediatrie patiënten

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar oud die deelnamen aan 13 gecontroleerde en ongecontroleerde klinische studies met loperamide HCl voor de behandeling van acute diarree. De enige bijwerking die werd gemeld door $\geq 1\%$ van de met loperamide HCl behandelde patiënten was braken.

Tabel 1 toont bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide-simeticon tijdens klinische studies of tijdens post-marketing ervaring. Aanvullende bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide HCl (een van de bestanddelen van loperamide-simeticon) worden ook getoond.

De frequentie categorieën zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies met loperamide-simeticon en loperamide HCl en gebruiken de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Frequentie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreactie ^a Anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) ^a Anafylactoïde reactie ^a	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn ^b Dysgeusie	Slaperigheid ^a Duizeligheid ^c	Verlies van bewustzijn ^a Verzwakt bewustzijnsniveau ^a Stupor ^a Hypertonie ^a Coördinatieafwijkingen ^a	
Oogaandoeningen			Miosis ^a	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn Abdominaal ongemak ^b Pijn in de bovenbuik ^b Braken Constipatie Opgezette buik ^c Dyspepsie ^c Winderigheid Droge mond	Ileus ^a (ook paralytische ileus) Megacolon ^a (ook toxisch megacolon ^d)	Acute pancreatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag	Bulleuze eruptie (ook Stevens-Johnson-syndroom ^a , toxische epidermale necrolyse ^a en erythema multiforme ^a) Angio-oedeem ^a Netelroos ^a Jeuk ^a	
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie ^a	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Vermoeidheid ^a	

^a De opname van deze term is gebaseerd op post-marketingmeldingen voor loperamide HCl. Aangezien er in het proces voor het vaststellen van de post-marketing bijwerkingen geen onderscheid gemaakt werd tussen chronische en acute indicaties of tussen volwassenen en kinderen, werd de frequentie categorie geschat op basis van alle klinische studies met loperamide HCl, inclusief studies bij kinderen ≤ 12 jaar (N=3683).

^b De opname van deze term is gebaseerd op bijwerkingen gemeld in klinische studies met loperamide HCl. De frequentie categorie is toegewezen op basis van klinische studies met loperamide HCl bij acute diarree (N=2755).

^c De opname van deze term is gebaseerd op post-marketingervaring met loperamide-simeticon. De frequentie categorie is toegewezen op basis van klinische studies met met loperamide-simeticon bij acute diarree (N = 618). Duizeligheid en opgezette buik werden ook geïdentificeerd als bijwerkingen in klinische studies met loperamide HCl.

^d Zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

In het geval van overdosering (inclusief relatieve overdosering ten gevolge van hepatische disfunctie) kan er depressie van het centrale zenuwstelsel (stupor, afwijkingen in coördinatie, somnolentie, miosis, musculaire hypertonie, respiratoire depressie), droge mond, abdominaal ongemak, misselijkheid en braken, constipatie, urineretentie en paralytische ileus optreden. +

Bij mensen die een overdosis loperamide hebben ingenomen, zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval en het QRS-complex, torsades de pointes, andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gerapporteerd. Door overdosering kan een reeds bestaand Brugada-syndroom tot uiting komen. Bij beëindiging zijn gevallen van ontweningsverschijnselen waargenomen bij personen die loperamide hebben misbruikt, verkeerd hebben gebruikt of bewust bovenmatig grote doses hebben ingenomen.

Behandeling

Indien symptomen van overdosering voorkomen, kan naloxon worden gegeven als antidotum. Daar de werkingsduur van loperamide langer is dan die van naloxon (1 tot 3 uur), kan herhaalde behandeling met naloxon aangewezen zijn. Daarom moet de patiënt nauwgezet worden geobserveerd gedurende tenminste 48 uur om mogelijke depressie van het centrale zenuwstelsel te kunnen ontdekken.

Pediatrische patiënten

Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor effecten op het centrale zenuwstelsel dan volwassenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipropulsieve antidiarreemiddelen, ATC-code: A07D A53

Werkingsmechanisme

Loperamide HCl

Loperamide bindt aan de opiaatreceptor in de darmwand, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt verminderd, de intestinale transitijd wordt verlengd en resorptie van water en elektrolyten wordt verhoogd. Loperamide verandert de fysiologische flora niet. Loperamide versterkt de tonus van de anale sfincter. Imodium Duo werkt niet centraal.

Simeticon

Simeticon is een inert oppervlakreactief middel met schuimbeperkende eigenschappen dat potentieel de met diarree geassocieerde symptomen, die het gevolg zijn van 'lucht in de darmen', verlicht.

Simeticon is vloeibare dimeticon die wordt geactiveerd met fijn verdeelde siliconedioxide om de ontschuimingseigenschappen van de silicone te verbeteren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het grootste deel van het ingenomen loperamide wordt geabsorbeerd uit de darm, maar als gevolg van een aanzienlijk first-pass metabolisme is de systemische biologische beschikbaarheid slechts ongeveer 0,3%. De simeticon component van loperamide-simeticon wordt niet geabsorbeerd.

Distributie

Onderzoeken over de distributie bij ratten tonen een hoge affiniteit voor de darmwand met een bindingsvoorkeur voor receptoren van de longitudinale spierlaag. Loperamide bindt voor 95% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een substraat is van het P-glycoproteïne.

Biotransformatie

Loperamide wordt door de lever bijna volkomen geëxtraheerd, waar het voornamelijk wordt gemetaboliseerd, geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylatie is de voornaamste metabolisatieweg voor loperamide, en gebeurt voornamelijk door CYP3A4 en CYP2C8. Vanwege dit zeer verregaande first-pass effect blijven de plasmaconcentraties van onveranderd geneesmiddel uiterst laag.

Eliminatie

De halfwaardetijd van loperamide is bij mensen ongeveer 11 uur met een variatie van 9-14 uur. Onveranderd loperamide en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute en chronische studies over loperamide hebben geen specifieke toxiciteit aangetoond. Resultaten van *in-vivo* en *in-vitro* studies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is. In reproductiestudies bij de rat verstoorden zeer hoge doses (40 mg/kg/dag - 20 keer de maximale hoeveelheid die bij de mens wordt gebruikt, gebaseerd op lichaamsoppervlak) loperamide de vruchtbaarheid en foetale overleving samen met toxiciteit in het moederdier. Lagere doses hadden geen effect op de maternale of foetale gezondheid en hadden geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling.

Niet-klinische *in vitro* en *in vivo* beoordeling van loperamide wijst niet op significante cardiale elektrofysiologische effecten binnen het therapeutisch relevante concentratiebereik en bij significante veelvoud van dit bereik (maximaal 47-voud). Echter, bij een overdosis met extreem hoge concentraties (zie rubriek 4.4) heeft loperamide een uitwerking op de cardiale elektrofysiologische activiteit. Het remt de kalium- (hERG) en natriumstromen, en veroorzaakt ritmestoornissen.

Simeticon is een lid van de klasse van lineaire polydimethylsiliconen, die al vele jaren worden ingezet voor algemene en medische doeleinden. Ze worden beschouwd als biologisch inert en vrij van toxische eigenschappen en werden niet onderworpen aan specifieke toxiciteitsstudies bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffsfaat (E341b)

Microkristallijne cellulose (E460)

Acesulfaamkalium (E950)

Kunstmatige vanillesmaak (met propyleenglycol, maltodextrine, ethanol en benzylalcohol)

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukblisters met polychloortrifluorethyleen/PVC-film, thermische verzegeling en aluminiumfolie.

of

Plooblisters met polychloortrifluorethyleen/PVC-film, thermische verzegeling, aluminium folie/PET/papier.

Blisterverpakking van 2, 4, 5, of 6 tabletten in verpakkingen van 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 en 20 tabletten in bedrukte kartonnen dozen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Johnson & Johnson Consumer BV
Stadsplateau 27-29
3521 AZ Utrecht

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33869

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 april 2007

Datum van laatste verlenging: 1 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 5 mei 2023
v20.0_b19.0