

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imodium Duo 2 mg/125 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg loperamidehydrochloride 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

Tablet, niet omhuld.

Witte, capsulevormige tabletten met de vermelding “IMO” langs één zijde en een lijn tussen “2” en “125” langs de andere zijde van de tablet.

De breukstreep dient niet 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 acute diarree samengaat met abdominaal ongemak door gassen zoals 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, en niet langer dan 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, en niet langer dan 2 dagen.

Pediatrische patiënten

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 patiënten 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-pass* metabolisme (zie rubriek 4.4).

Toedieningswijze

Het correcte aantal tabletten in hun geheel inslikken met een beetje 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, met inbegrip van *Salmonella*, *Shigella* en *Campylobacter*.

Imodium Duo mag niet gebruikt worden wanneer inhibitie van de peristaltiek vermeden moet worden wegens een mogelijk risico op significante effecten met inbegrip van ileus, megacolon en toxisch megacolon. Het gebruik moet onmiddellijk worden gestaakt bij constipatie, ileus of abdominale uitzetting.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree met loperamide-simeticon is slechts symptomatisch. Wanneer er een onderliggende etiologie kan bepaald worden, moet er indien mogelijk een specifieke behandeling gegeven worden.

Bij patiënten met (ernstige) diarree kan 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.

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met Imodium Duo, moeten de therapie stoppen bij de eerste tekenen van abdominale zwelling. Er zijn geïsoleerde meldingen van constipatie met een verhoogd risico voor toxisch megacolon bij aidspatiënten met infectieuze colitis, door zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld werden met loperamidehydrochloride.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Imodium Duo voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde *first-pass* metabolisme. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie aangezien het kan resulteren in een relatieve overdosis leidend tot toxiciteit in het centraal 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 gegevens hebben aangetoond dat loperamide een substraat is van het P-glycoproteïne.

Gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg eenmalige dosis) met kinidine of ritonavir, die beide het P-glycoproteïne inhiberen, resulteerde in een 2- tot 3-voudige toename in de loperamideplasmaconcentratie. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met inhibitoren van het P-glycoproteïne, wanneer loperamide gegeven wordt bij aanbevolen doseringen, is onbekend.

De gelijktijdige toediening van loperamide (4 mg eenmalige dosis) en itraconazol, een inhibitor van CYP3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een 3- tot 4-voudige toename van de plasmaconcentratie van loperamide. In hetzelfde onderzoek verdubbelde de CYP2C8-inhibitor gemfibrozil de concentratie van loperamide. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil leidde tot een 4-voudige toename in de piekplasmaconcentratie van loperamide en een 13-voudige toename in de totale plasmablootstelling. Deze stijgingen waren niet geassocieerd met meetbare effecten op het CZS, zoals gemeten door psychomotorische tests (d.w.z. subjectieve sufheid en de cijfer symbool substitutie test).

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 16 mg) en ketoconazol, een inhibitor van CYP3A4 en P-glycoproteïne, verhoogde de loperamideplasmaconcentratie met een factor 5. Deze stijging ging niet gepaard met een versterking van de farmacodynamische effecten zoals gemeten door pupillometrie.

Gelijktijdige behandeling met oraal desmopressine deed de desmopressineplasmaconcentratie stijgen met een factor 3, waarschijnlijk door de tragere gastro-intestinale motiliteit.

Er wordt verwacht dat geneesmiddelen met vergelijkbare farmacologische eigenschappen het effect van loperamide kunnen versterken en dat geneesmiddelen die de gastro-intestinale transit versnellen het effect ervan kunnen verminderen.

Vermits simeticon niet geabsorbeerd wordt vanuit het gastrointestinaal stelsel, worden geen relevante interacties tussen simeticon en andere geneesmiddelen verwacht.

Pediatrie patiënten

Er werden alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid bij humane zwangerschappen is niet aangetoond, hoewel uit dierstudies er geen aanwijzingen zijn dat loperamide of simeticon teratogene of embryotoxische eigenschappen hebben. Imodium Duo mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester, tenzij het 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 of het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, duizeligheid en sufheid kunnen zich echter voordoen bij het ontstaan van diarreesyndromen die worden behandeld met loperamide HCl (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	
Maagdarmstelsel-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	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Astenie	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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (www.eenbijwerkingmelden.be; adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering (inclusief relatieve overdosering vanwege leverdisfunctie) kunnen depressie van het centraal zenuwstelsel (stupor, coördinatiestoornissen, slaperigheid, mirose, spierhypertonie, ademhalingsdepressie), droge mond, abdominaal ongemak, misselijkheid en braken, constipatie, urineretentie en paralytische ileus optreden. Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor effecten op het CZS dan volwassenen.

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 ontwenningverschijnselen waargenomen bij personen die loperamide hebben misbruikt, verkeerd hebben gebruikt of bewust bovenmatig grote doses hebben ingenomen.

Behandeling

Als er symptomen zijn van overdosering, kan naloxon als antidotum toegediend worden. Aangezien de werkingsduur van loperamide langer is dan die van naloxon (1 tot 3 uur), kan het geïndiceerd zijn de behandeling met naloxon te herhalen. Daarom moet de patiënt minstens 48 uur lang nauwlettend gevolgd worden om een mogelijke depressie van het CZS te detecteren.

Pediatrie patiënten

Kinderen zijn mogelijk gevoeliger voor de effecten op het CZS dan volwassenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipropulsieve antidiarreemiddelen

ATC-code: A07D A53

Werkingsmechanisme

Loperamide HCl

Loperamide bindt aan de opiaatreceptoren in de darmwand, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt verminderd, de intestinale transitijd wordt verlengd en er meer water en elektrolyten worden geresorbeerd. Loperamide verandert de fysiologische flora niet. Loperamide versterkt de tonus van de anale sfincter.

Imodium Duo werkt niet centraal.

Simeticon

Simeticon is een inert, oppervlakte-actief middel met anti-schuimeigenschappen. Daarbij kunnen gasgerelateerde symptomen die gepaard gaan met diarree potentieel worden 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 de ingenomen hoeveelheid 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 simeticoncomponent van loperamide-simeticon wordt niet geabsorbeerd.

Distributie

Studies over de distributie bij de rat wijzen op een hoge affiniteit voor de darmwand, met een voorkeur voor binding aan receptoren van de longitudinale spierlaag. De plasma-eiwitbinding van loperamide is 95%, voornamelijk aan albumine. Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een P-glycoproteïne substraat is.

Biotransformatie

Loperamide wordt bijna volledig onttrokken door de lever, waar het voornamelijk wordt gemetaboliseerd, geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylering is de belangrijkste metabolische route voor loperamide, en wordt voornamelijk gemedieerd via CYP3A4 en CYP2C8. Door dit zeer hoge first-pass-effect blijven de plasmaconcentraties van het onveranderde geneesmiddel extreem laag.

Eliminatie

De halfwaardetijd van loperamide bij de mens is ongeveer 11 uur met een spreiding van 9-14 uur. Uitscheiding van het onveranderd loperamide en de metabolieten vindt voornamelijk plaats via de faeces.

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 ratten verstoorden zeer hoge doses loperamide (40 mg/kg/dag - 20 keer de maximale hoeveelheid die bij de mens wordt gebruikt, gebaseerd op lichaamsoppervlak) de vruchtbaarheid en foetale overleving samen met moederlijke toxiciteit. Lagere doses hadden geen effect op de moederlijke 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 veelvoudigen 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. Omdat deze verbindingen reeds vele jaren voor algemene doeleinden en in de geneeskunde worden gebruikt en als biologisch inert en zonder toxische eigenschappen worden beschouwd, werden geen specifieke toxiciteitsstudies bij dieren uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dicalciumfosfaat

Microkristallijne cellulose

Kaliumacesulfaam

Artificiële 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

Blisterverpakkingen (doordrukblisters) met polychloortrifluorethyleen/PVC-film, thermisch gevormde afsluitlaag en aluminiumfolie.
of

Blisterverpakkingen (plooi-blister) met polychloortrifluorethyleen/PVC-film, thermisch gevormde afsluitlaag, aluminium folie/PET/papier.

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

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 NV/SA
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

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

BE294341
BE294366

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/05/2007
Datum van laatste verlenging: 24/11/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2023

v23.0_b21.0