

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 1/9

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tabletten

Wit tot gebroken wit, capsulvormige tablet (ongeveer 16.6 x 6.8 mm) met de inscriptie "LO-SI" aan één zijde en aan de andere zijde "2" en "125" gescheiden door een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LOSIMED 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

De tabletten dienen met vloeistof te worden ingenomen.

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.

Gebruik in kinderen:

LOSIMED DUO tabletten mogen niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruik bij ouderen:

Er is geen aanpassing van de dosis vereist voor ouderen.

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 2/9

Gebruik bij nierfalen:

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij nierfalen.

Leverinsufficiëntie:

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

4.3 Contra-indicaties

LOSIMED DUO tabletten mogen niet gebruikt worden bij::

- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Patiënten met een bekende overgevoeligheid (allergie) voor loperamide hydrochloride, simeticon of voor een van de 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.

Over het algemeen mag LOSIMED DUO tabletten 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, subileus en/of een opgezwollen buik.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree met loperamide is alleen symptomatisch. Wanneer een onderliggende etiologie vastgesteld kan worden dient, indien mogelijk, een specifieke behandeling te worden gegeven.

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 LOSIMED DUO tabletten worden gestopt. Patiënten moet worden aangeraden om hun arts te raadplegen.

Aids-patiënten die voor diarree behandeld worden met LOSIMED DUO tabletten dienen deze behandeling te stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Bij aids-patiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld werden met loperamidehydrochloride, zijn enkele gevallen gemeld van toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet LOSIMED DUO tabletten voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde first-passmetabolisme. Patiënten met een leverdisfunctie moeten nauwlettend gevolgd worden op tekenen van toxiciteit aan het centraal zenuwstelsel. LOSIMED DUO tabletten moet gebruikt worden onder medisch toezicht bij patiënten met ernstige leverdisfunctie.

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 3/9

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 4/9

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pre-klinische data toonden aan dat loperamide een P-glycoproteïnesubstraat is. Verder wordt loperamide voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2C8. 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 blootstelling. Deze verhogingen werden niet geassocieerd met meetbare effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS).

Gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg in één dosis) en ketoconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, resulteerden in een vijfvoudige verhoging van de loperamide-plasmaspiegel. Deze verhoging had geen verband met de verhoogde farmacodynamische effecten die gemeten werden met pupillometrie.

Gelijktijdige behandeling met oraal gegeven desmopressine resulteerde in een 3-voudige verhoging van de desmopressine plasma spiegels, waarschijnlijk door langzamere maagdarmpmotiliteit. Het is te verwachten dat medicijnen met dezelfde farmacologische eigenschappen het effect van loperamide kunnen versterken en dat medicijnen die de maagdarmdoorloop versnellen dit effect kunnen verlagen.

Geen relevante interacties tussen simeticon en andere geneesmiddelen worden verwacht, omdat simeticon niet wordt opgenomen uit het maag-darmkanaal.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een kleine hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van loperamide bij zwangere vrouwen. In één van twee epidemiologische studies wordt gesuggereerd dat het gebruik van loperamide tijdens de vroege zwangerschap een mogelijk licht verhoogd risico op hypospadië geeft, echter een verhoogd risico op grote afwijkingen kon niet worden vastgesteld. Bij dierproeven konden direct of indirect geen schadelijke effecten vastgesteld worden in het kader van reproductie toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Indien mogelijk dient het gebruik van loperamide tijdens het eerste trimester van de zwangerschap vermeden te worden, echter, het kan gebruikt worden in het tweede of derde trimester van de zwangerschap indien aanpassing van het dieet onvoldoende is en remming van de darmbeweging door geneesmiddelen nodig is.

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 5/9

Borstvoeding

Slechts zeer kleine hoeveelheden loperamidehydrochloride worden aangetroffen in moedermelk. Daarom kan LOSIMED DUO gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding indien aanpassing van het dieet onvoldoende zijn en remming van de darmbeweging door geneesmiddelen nodig is.

Vruchtbaarheid

Alleen hoge doseringen van loperamide hydrochloride beïnvloeden de vrouwelijke vruchtbaarheid in pre-klinische studies. (zie rubriek 5.3)

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

Vermoeidheid, duizeligheid en sufheid werden gemeld bij patiënten die loperamide innamen. Patiënten met deze bijwerkingen, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen. Zie rubriek 4.8 Bijwerkingen.

4.8 Bijwerkingen

Het gebruik van loperamide plus simeticon – voor de behandeling van de symptomen van diarree en gasgerelateerd abdominaal ongemak dat gepaard gaat met de aandoening van acute diarree – werd onderzocht in vijf placebogecontroleerde en actief-gecontroleerde klinische studies met 462 volwassenen, die behandeld werden met loperamide plus simeticon. De, in deze klinische studies, meest frequent gemelde bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van het geneesmiddel waren nausea en dysgeusie, gemeld door respectievelijk 1,7% en 1,9% van de patiënten. Deze bijwerkingen werden beschouwd als vaak voorkomend.

De volgende tabel toont bijwerkingen (inclusief bovenvermelde bijwerkingen) die gerapporteerd werden bij het gebruik van loperamide plus simeticon of bij gebruik van loperamide alleen, het betreft ervaring uit klinische studies of postmarketingervaring.

De bijwerkingen worden gerangschikt naar frequentie en categorie, gebruik makend van de volgende overeenkomst:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 6/9

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Frequentie		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreacties, waaronder: anafylactische shock en anafylactoïde reacties
Zenuwstelselaandoeningen		Slaperigheid	Bewustzijnsverlies, Verminderd bewustzijn, Duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	Nausea, Dysgeusie	Constipatie	Megacolon, inclusief Toxisch Megacolon; Ileus; Abdominale Pijn; Braken; Abdominale Distensie; Dyspepsie; Flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag	Angio-oedeem, Urticaria, Pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie

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

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.

5. PHARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 7/9

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipropulsief antidiarrhoicum [antipropulsives], ATC-code: A07D A53.

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. LOSIMED DUO tabletten werkt niet centraal.

Simeticon is een inert oppervlakreactief middel met schuimbepalende eigenschappen, daardoor verlicht het potentieel de gas-gerelateerde symptomen geassocieerd met diarree.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Het meeste van de ingenomen loperamide wordt geabsorbeerd vanuit de darm, maar door het sterke firstpass metabolisme, is de systemische beschikbaarheid slechts ongeveer 0.3%. Simeticon wordt niet geabsorbeerd.

Distributie: Studies over de distributie bij ratten laten een hoge affiniteit zien voor de darmwand, met een voorkeur voor binding aan de receptoren van de longitudinale spierlaag. De plasma proteïne binding van loperamide is 95%, voornamelijk aan albumine. Pre-klinische data toont aan dat loperamide een P-glycoproteïne substraat is.

Metabolisme: Loperamide wordt bijna geheel geëxtraheerd en gemetaboliseerd door de lever, waar het wordt geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. De voornaamste metabole route voor loperamide is oxidatieve N-demethylatie en wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP3A4 en CYP2C8. Vanwege dit zeer uitgebreide first-passeffect blijven de plasmaconcentraties van onveranderd geneesmiddel uiterst laag.

Eliminatie: De halfwaardetijd van loperamide bij de mens is 11 uur met een spreiding van 9 - 14 uur. Uitscheiding van onveranderd loperamide en de metabolieten vindt voornamelijk plaats via 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 - 240 keer de maximale hoeveelheid die bij de mens wordt gebruikt) 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.

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.

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 8/9

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumzetmeelglycolaat

Hypromellose (E464)

Povidon (E2101)

Calciumfosfaat (E341)

Mannitol (E421)

Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 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 transparant PVC/ACLAR-film, thermische verzegeling en aluminiumfolie.

Of

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

Verpakkingen van 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18 en 20 tabletten.

Verpakt in bedrukte kartonnen dozen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Davantis Health B.V.

LOSIMED DUO 2 mg / 125 mg, tabletten

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1.1 : Summary of Product Characteristics

Page : 9/9

Keizersgracht 560
1017 EM Amsterdam

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

RVG 111984

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1, 6.3 en 7: 10 december 2016.