

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide AB 2 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat saccharose en 5 mg aspartaam

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet. Witte tot gebroken witte, ronde, tablet met een diameter van ongeveer 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en kinderen vanaf 15 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanvangsdosis voor de behandeling is 4 mg loperamidehydrochloride gevolgd door 2 mg loperamidehydrochloride na elke volgende dunne ontlasting.

Een dagelijkse dosis van 6 orodispergeerbare tabletten (overeenkomend met 12 mg loperamidehydrochloride) mag niet worden overschreden.

Pediatrische patiënten

Adolescenten vanaf 15 jaar

Aan het begin van de behandeling en na elke volgende dunne ontlasting 2 mg loperamidehydrochloride.

Een dagelijkse dosis van 4 orodispergeerbare tabletten (overeenkomend met 8 mg loperamidehydrochloride) mag niet worden overschreden.

Als diarree aanhoudt na twee dagen behandeling met Loperamide AB, wordt de patiënt geadviseerd een arts te raadplegen. Indien nodig kan verdere diagnose worden overwogen.

Kinderen onder de 15 jaar

Loperamide AB 2 mg orodispergeerbare tablet mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 15 jaar. Voor deze populatie zijn andere geneesmiddelen beschikbaar.

Speciale populaties

Ouderen

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Aangezien het merendeel van de werkzame stof wordt gemetaboliseerd en de metabolieten of de onveranderde werkzame stof met de feces worden uitgescheiden, is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn over patiënten met leverinsufficiëntie, dient Loperamide AB met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten vanwege het verminderde first-pass metabolisme (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De orodispergeerbare tablet wordt op de tong geplaatst. De tablet valt onmiddellijk uiteen op de tong en wordt met het speeksel doorgeslikt. Er is geen verdere vloeistofinname nodig.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof (loperamidehydrochloride) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- kinderen jonger dan 15 jaar.
- aandoeningen waarbij een remming van de peristaltiek moet worden vermeden vanwege mogelijke risico's van gevolgen waaronder ileus, megacolon en toxisch megacolon. Loperamidehydrochloride moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer zich constipatie, opgezette buik of ileus ontwikkelt.
- acute dysenterie, gekenmerkt door diarree geassocieerd met hoge koorts en/of bloed in de ontlasting
- diarree die optreedt tijdens of na gebruik van antibiotica (pseudomembraneuze [antibiotica-geassocieerde] colitis)
- bacteriële darmontsteking veroorzaakt door pathogenen die de darmwand binnendringen (vb Salmonella, Shigella en Campylobacter)
- acute verergering van colitis ulcerosa

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree met loperamidehydrochloride is slechts symptomatisch. Wanneer een onderliggende etiologie vastgesteld kan worden, moet een specifieke behandeling worden gegeven, indien mogelijk.

In geval van koorts of bloed in de ontlasting moet het gebruik van loperamidehydrochloride worden uitgesteld totdat de oorzakelijke kiem is geïdentificeerd.

Diarree kan leiden tot grote verliezen aan vocht en elektrolyten. Daarom is de belangrijkste behandeling van diarree het vervangen van vocht en elektrolyten. Dit is vooral belangrijk bij kinderen en ouderen.

De patiënt moet rehydrateren door zeer veel te drinken, zoute of zoete dranken, om vochtverlies als gevolg van diarree te compenseren (de gemiddelde dagelijkse waterinname voor volwassenen is 2 liter). De mate van rehydratie door orale of intraveneuze rehydratie-oplossing moet worden aangepast aan de intensiteit van de diarree, de leeftijd en de kenmerken van de patiënt (geassocieerde ziekten...). Als bij acute diarree geen klinische verbetering wordt waargenomen binnen 48 uur, moet de toediening van loperamidehydrochloride worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd hun arts te raadplegen.

Bij patiënten met aids die worden behandeld met loperamidehydrochloride voor diarree, moet de therapie worden stopgezet bij de eerste tekenen van een opgezette buik. Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van obstipatie met een verhoogd risico op toxisch megacolon bij AIDS-patiënten met infectieuze colitis door zowel virale als bacteriële pathogenen die werden behandeld met loperamidehydrochloride.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn over patiënten met een leverfunctiestoornis, dient loperamidehydrochloride met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten vanwege het verminderde first-pass-metabolisme. Patiënten met leverdisfunctie dienen loperamide met voorzichtigheid te gebruiken en dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van CZS-toxiciteit. Loperamidehydrochloride dient onder medisch toezicht te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Voorvallen met betrekking tot het hart, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en torsade de pointes, zijn gemeld in verband met overdosering. Sommige gevallen hadden een fatale afloop

(zie rubriek 4.9). Door overdosering kan een bestaand Brugada-syndroom tot uiting komen. Patiënten mogen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet overschrijden.

Bij personen met opioïdafankelijkheid zijn misbruik en verkeerd gebruik van loperamide voor opioïdsupstitutie gemeld (zie rubriek 4.9).

Informatie over hulpstoffen:

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

Dit geneesmiddel bevat 5,0 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten. Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

Dit geneesmiddel bevat sucrose (saccharose). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie 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 P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van loperamide (een enkele dosis van 16 mg) met kinidine, of ritonavir, die beide P-glycoproteïneremmers zijn, leidde tot een 2- tot 3-voudige stijging van de plasmawaarden van loperamide. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met P-glycoproteïneremmers, wanneer loperamide bij de aanbevolen doseringen wordt gegeven, is niet bekend.

De gelijktijdige toediening van loperamide (een enkele dosis van 4 mg) met itraconazol, een remmer van CY3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een 3- tot 4-voudige stijging van de plasmaconcentraties van loperamide. In hetzelfde onderzoek verhoogde gemfibrozil, een CYP2C8-remmer, de concentratie van loperamide met ongeveer een factor 2. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil leidde tot een 4-voudige stijging van de piekplasmawaarden van loperamide en een 13-voudige stijging van de totale plasmablootstelling. Deze stijgingen gingen niet gepaard met effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals gemeten door psychomotorische tests (d.w.z. subjectieve sufheid en de cijfer-symbool-substitutie-test).

De gelijktijdige toediening van loperamide (een enkele dosis van 16 mg) met ketoconazol, een remmer van CY3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een 5-voudige stijging van de plasmaconcentraties van loperamide. Deze stijging ging niet gepaard met een versterking van de farmacodynamische effecten zoals gemeten met pupillometrie.

Gelijktijdige behandeling met oraal desmopressine leidde tot een 3-voudige stijging van de plasmaconcentraties van desmopressine, waarschijnlijk door de tragere gastro-intestinale motiliteit.

De verwachting is dat geneesmiddelen met vergelijkbare farmacologische eigenschappen het effect van loperamide kunnen versterken en dat geneesmiddelen die de gastro-intestinale passage versnellen het effect ervan kunnen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat loperamidehydrochloride teratogene of embryotoxische eigenschappen zou hebben, moeten de therapeutische voordelen worden afgewogen tegen de potentiële risico's alvorens loperamidehydrochloride toe te dienen tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester.

Borstvoeding

Loperamidehydrochloride wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het gebruik van loperamidehydrochloride niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Vrouwen die hun baby

borstvoeding geven, moeten daarom worden geadviseerd hun arts te raadplegen voor een passende behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van loperamidehydrochloride op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek bij therapeutische doses duiden niet op een effect van loperamidehydrochloride op de vruchtbaarheid.

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

Vermoeidheid, duizeligheid of sufheid kunnen optreden bij syndromen met diarree die behandeld worden met loperamidehydrochloride. Daarom is het raadzaam voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Kinderen ≥ 12 jaar en volwassenen

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 3.076 kinderen van ≥ 12 jaar en volwassenen die deelnamen aan 31 gecontroleerde en ongecontroleerde klinische onderzoeken met loperamidehydrochloride voor de behandeling van diarree. Hiervan hadden 26 onderzoeken betrekking op acute diarree (n = 2.755).

De vaakst gemelde bijwerkingen (d.w.z. een incidentie van $\geq 1\%$) in klinische onderzoeken met loperamidehydrochloride bij acute diarree waren constipatie (2,7%), flatulentie (1,7%), hoofdpijn (1,2%) en misselijkheid (1,1%). De onderstaande tabel geeft bijwerkingen weer uit klinische onderzoeken of postmarketingervaringen.

Systeemorgaanklasse	Indicatie		
	Acute diarree (n = 2755)		Acute en chronische diarree Uit post-marketing ervaring
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheidsreactie ^a , Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock) ^a , Anafylactoïde reactie ^a			Zelden
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Vaak		Vaak
Duizeligheid	Soms		Vaak
Slaperigheid ^a			Soms
Bewustzijnsverlies ^a , Stupor ^a , Verminderd bewustzijnsniveau ^a , Hypertonie ^a , Coördinatieafwijkingen ^a			Zelden
Oogaandoeningen			
Miosis ^a			Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen			
Constipatie, Nausea, Flatulentie	Vaak		Vaak
Buikpijn, Abdominaal ongemak, Droge mond	Soms		Soms

Bovenbuikpijn, Braken	Soms		Soms
Dyspepsie			Soms
Ileus ^a (waaronder paralytische ileus) Megacolon ^a (waaronder toxisch megacolon ^b), Glossodynia ^a			Zelden
Abdominale distensie	Zelden		Zelden
Acute pancreatitis			Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag	Soms		Soms
Bulleuze eruptie ^a (waaronder stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme), Angio-oedeem ^a , Urticaria ^a , Pruritus ^a			Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen			
Urineretentie ^a			Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ^a			Zelden

^a Vermelding van deze term is gebaseerd op postmarketingmeldingen voor loperamidehydrochloride. Aangezien het proces voor het vaststellen van postmarketingbijwerkingen niet verschilde tussen chronische en acute indicaties of volwassenen en kinderen, is de frequentie geschat op basis van alle klinische onderzoeken met loperamidehydrochloride (acuut en chronisch), met inbegrip van onderzoeken bij kinderen ≤12 jaar (N=3683).

^b Zie rubriek 4.4.

In het geval van bijwerkingen uit klinische onderzoeken zonder frequentiegegevens, werd de bijwerking niet waargenomen of werd niet beschouwd als een bijwerking voor deze indicatie.

Pediatrische populatie

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd beoordeeld bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar oud die deelgenomen hebben aan 13 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt bij de behandeling van acute diarree. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met dat waargenomen in klinische studies met loperamide loperamidehydrochloride bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

Systeemorgaanklasse	Bijwerking	Indicatie: Acute diarree (n = 607)
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid	Soms
	Hoofdpijn	Soms
	Duizeligheid	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Vaak
	Nausea	Soms
	Buikpijn	Soms
	Constipatie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms

Opmerking

Sommige bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken en na het begin van de inname van loperamidehydrochloride zijn gemeld, zijn vaak symptomen van de onderliggende diarree-aandoening (maagpijn, ongemak, misselijkheid, braken, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, constipatie en winderigheid). Deze symptomen zijn vaak moeilijk te onderscheiden van de bijwerkingen van het geneesmiddel. Onmiddellijk na inname van loperamidehydrochloride orodispergeerbare tabletten kan een tijdelijk, branderig of prikkelend gevoel op de tong optreden.

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, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering (waaronder relatieve overdosering als gevolg van hepatische disfunctie) kunnen depressie van het CZS (stupor, coördinatieafwijkingen, somnolentie, miosis, hypertonie van de spieren en onderdrukte ademhaling), constipatie, urineretentie en ileusachtig syndroom optreden. Kinderen, bij wie de bloed-hersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gemakkelijker een depressie van het centraal zenuwstelsel ontwikkelen dan volwassenen.

Bij personen die een overdosering van loperamidehydrochloride hebben ingenomen, zijn voorvallen met betrekking tot het hart zoals verlenging van het QT-interval en het QRS-complex, torsade de pointes, andere ernstige ventriculaire aritmieën, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Ook gevallen met fatale afloop zijn gemeld. Door overdosering kan een bestaand Brugada-syndroom tot uiting komen.

Behandeling

Bij gevallen van overdosering moet worden gestart met ECG-bewaking voor verlenging van het QT-interval. Als CZS-symptomen als gevolg van overdosering voorkomen, kan naloxon worden gegeven als antidotum. Aangezien 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 gemonitord gedurende ten minste 48 uur om mogelijke depressie van het centrale zenuwstelsel te kunnen detecteren. Voor kinderen bedraagt de naloxondosis 0,01 mg/kg, met een maximale totale dosis van 10 mg. Indien er geen resultaat bereikt wordt, gaat het niet om een morfinomimetisch effect.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-diarree, intestinale ontstekingsremmende/anti-infectieuze middelen, antipropulsiva, ATC-code: A07 DA03.

Loperamide vertoont een hoge affiniteit voor de μ -opiatreceptoren van de darmwand. Op die receptoren werkt loperamide als een agonist, die verplaatsbaar is door de antagonist naloxon. Loperamide inhibeert het vrijkomen van acetylcholine en sommige prostaglandines in de darmwand, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt verminderd, de intestinale transitijd wordt verlengd en de capaciteit van de darmwand tot opname van vocht wordt verhoogd. Mogelijk spelen nog andere mechanismen die niet op een activatie van de opiatreceptoren berusten, eveneens een rol.

Loperamide dringt vrijwel niet door de bloed-hersenbarrière. De drempel van de centrale werking ligt ver boven de dosering die een maximaal effect tegen diarree uitoefent. Loperamide verhoogt ook de tonus van de anale sfincter, waardoor de incontinentieneiging verdwijnt of na anorectale chirurgie sterk kan 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%.

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

Pediatrische patiënten

Er werden geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatriese patiënten. Verwacht wordt dat het farmacokinetische gedrag van loperamide en de interacties van andere geneesmiddelen met loperamide vergelijkbaar zullen zijn met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute en chronische studies naar loperamide toonden geen specifieke toxiciteit. Resultaten van *in vivo* en *in vitro* studies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is. Er was geen carcinogeen potentieel.

In voortplantingsstudies bij drachtige en lacterende ratten, bleken zeer hoge dosissen loperamide (40 mg/kg/dag – 20 keer de maximale dosis voor menselijk gebruik (Maximum Human Use Level, MHUL)), gebaseerd op lichaamsoppervlak dosis vergelijkingen (mg/m^2) toxiciteit bij de moeder, een verminderde vruchtbaarheid, verstoorde vruchtbaarheid en verminderde overleving van de foetus te veroorzaken. Lagere dosissen hadden geen effect op de gezondheid van de moeder of foetus 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcroscarmellose

Aspartaam E951

Magnesiumstearaat

Mannitol

Fruitaroma (bevat: acaciagom E414, suiker (saccharose), maltodextrine (aardappelen), triacetine, propyleenglycol), banaanaroma (bevat: maltodextrine (maïs))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

De orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in PVC/PVdC/Alu blisterverpakkingen. Verpakkingsgrootten 6, 10, 12, 20, 30, 60 en 200 orodispergeerbare tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

BE598613

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022

Datum van goedkeuring: 04/2022