SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide AB 2 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect
Elke harde capsule bevat 144,6 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Witte ondoorzichtige kap/Witte ondoorzichtige romp, maat '4' harde gelatine capsule omhulsels, met de opdruk '2' op de kap en 'L' op de romp in zwarte inkt, gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:
In eerste instantie twee capsules, gevolgd door één capsule na elke losse beweging, tot een maximum van zes capsules per 24 uur.

Kinderen jonger dan 12 jaar:
Niet aanbevolen

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

Nierinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, dient loperamidehydrochloride met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, vanwege het verminderde first-passmetabolisme (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

Dit geneesmiddel mag niet langer dan 2 dagen worden gebruikt zonder medisch advies en toezicht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen genoemd in

rubriek 6.1. Loperamide mag niet als primaire therapie worden gebruikt:
- Bij kinderen jonger dan 12 jaar.
- Bij patiënten met acute colitis ulcerosa.
- Bij patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen waaronder Salmonella, Shigella en Campylobacter.
- Bij patiënten met pseudomembraneuze colitis die verband houdt met het gebruik van breedspectrumantibiotica.
- Bij acute dysenterie, gekenmerkt door bloed in de ontlasting en hoge koorts.
- Wanneer remming van gastro-intestinale peristaltiek moet worden vermeden, zoals in het geval van subileus, megacolon, toxisch megacolon en bepaalde intoxicaties.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Behandeling van diarree met loperamide is alleen symptomatisch. Telkens wanneer een onderliggende etiologie kan worden bepaald, dient een specifieke behandeling te worden gegeven indien nodig.

Bij patiënten met diarree, vooral bij jonge kinderen en ouderen, kunnen vocht en elektrolyt uitputting optreden. Toediening van geschikte vloeistof en elektrolytsubstitutietherapie (ORS) is dan de belangrijkste maatregel. Een droge mond kan ook een teken van uitdroging zijn. In geval van uitdroging kan een kind duizelig worden en gaan braken. Dan is ook de toediening van geschikte vloeistoffen en elektrolytsubstitutietherapie (ORS) de belangrijkste maatregel.

Als er binnen 48 uur geen klinische verbetering wordt waargenomen bij acute diarree, dient Loperamide te worden gestaakt en moet de patiënt worden geadviseerd om zijn arts te raadplegen.

Zodra de ontlasting steviger wordt of zodra er gedurende meer dan 12 uur geen stoelgang is, dient het gebruik van loperamide te worden gestaakt.

Behandeling met loperamidehydrochloride moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer obstipatie, opgezette buik of sub ileus zich ontwikkelen.

Wanneer de aanbevolen dosis wordt overschreden, is de kans op het ontwikkelen van ileus verhoogd.

Omdat aanhoudende diarree een indicator kan zijn van mogelijk ernstiger aandoeningen, dient loperamidehydrochloride niet gedurende langere tijd te worden gebruikt totdat de onderliggende oorzaak van de diarree is onderzocht.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij dergelijke patiënten vanwege het verminderde first-pass-metabolisme, omdat dit kan resulteren in een relatieve overdosis die leidt tot toxiciteit van het CZS.
Loperamidehydrochloride dient bij patiënten met ernstige leverdisfunctie gebruikt te worden onder medisch toezicht.
Patiënten met AIDS die behandeld zijn met loperamidehydrochloride voor bij diarree moet de behandeling worden gestopt bij de eerste tekenen van opgezette buik. Er zijn geïsoleerde meldingen van toxisch megacolon bij AIDS-patiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen behandeld met loperamidehydrochloride.
Omdat loperamide niet in de urine wordt uitgescheiden, is een dosisaanpassing niet noodzakelijk voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Loperamidehydrochloride mag niet worden gebruikt bij chronische diarree, waarvoor een arts een follow-up moet ondergaan.

Hartaandoeningen waaronder QT interval en QRS complex verlenging en torsades de pointes zijn gemeld in verband met overdosering. Overdosis kan bestaand Brugada-syndroom ontmaskeren. Sommige gevallen hadden een fatale afloop (zie rubriek 4.9).
Patiënten mogen de aanbevolen dosis en / of de aanbevolen behandelingsduur niet overschrijden.

Informatie over de hulpstof:
Loperamide AB bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of 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 (eenmalige dosis van 16 mg) met kinidine, of ritonavir, die beide het P-glycoproteïne inhiberen, resulteerde in een 2 tot 3-voudige toename van de loperamideplasmaconcentraties. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met remmers van het P-glycoproteïne, als loperamide bij de aanbevolen doseringen wordt toegediend, is onbekend.

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 4 mg) en itraconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, verhoogde de loperamideplasmaconcentratie met een factor 3 tot
4. In hetzelfde onderzoek verhoogde gemfibrozil, een remmer van CYP2C8, de loperamideconcentratie met ongeveer een factor 2. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil deed de piekplasmaconcentratie van loperamide stijgen met een factor 4 en

de totale plasma blootstelling met een factor 13. Deze stijgingen gingen niet gepaard met effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) zoals gemeten door psychomotorische tests (bv. subjectieve sufheid en de cijfer symbool substitutie test).

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 16 mg) en ketoconazol, een remmer 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van loperamide bij zwangere vrouwen. In een van de twee epidemiologische onderzoeken wees het gebruik van loperamide tijdens de vroege zwangerschap op een mogelijk matig verhoogd risico op hypospadie, maar een verhoogd risico op ernstige misvormingen kon niet worden vastgesteld. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Veiligheid tijdens zwangerschap bij de mens is niet bevestigd, hoewel uit dierstudies geen aanwijzingen zijn dat loperamide-HCl teratogene of embryotoxische eigenschappen bezit.

Indien mogelijk moet het gebruik van loperamide tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden vermeden, maar het kan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap worden gebruikt

Borstvoeding
Kleine hoeveelheden loperamide kunnen in de moedermelk verschijnen. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten daarom worden geadviseerd om hun arts te raadplegen voor een passende behandeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen data beschikbaar over het effect van loperamidehydrochloride op de vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dierenstudies wijzen niet op een effect van loperamide hydrochloride op de vruchtbaarheid bij therapeutische dosissen.

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

Loperamidehydrochloride heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen

om machines te bedienen. Verlies van bewustzijn, verlaagd bewustzijnsniveau, vermoeidheid, duizeligheid of slaperigheid kan voorkomen wanneer diarree wordt behandeld met loperamidehydrochloride.

Daarom is het raadzaam om voorzichtig te zijn tijdens het rijden of het bedienen van machines. (Zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

De veiligheid van loperamide werd geëvalueerd bij 2755 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 26 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide werd gebruikt voor de behandeling van diarree.

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie ≥ 1%) in klinische studies met loperamide bij acute diarree waren: constipatie (2,7%), winderigheid (1,7%), hoofdpijn (1,2%) en misselijkheid (1,1%).

Tabel 1 toont bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide hydrochloride tijdens klinische studies (bij acute diarree) of tijdens post-marketing.

De frequentiecategorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (<1/10,000); en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Indicatie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreactie[a] Anafylactische reactie (incl. anafylactische shock)[a] Anafylactoïde reactie[a]	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid[a]	Verlies van bewustzijn[a] Stupor[a] Verzwakt bewustzijnsniveau[a] Hypertonie[a] Coördinatieafwijkingen[a]	
Oogaandoeningen			Miose[a]	

Systeem/orgaanklasse	Indicatie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie Misselijkheid Winderigheid	Buikpijn Abdominaal ongemak Droge mond Pijn in de bovenbuik Braken Dyspepsie[a]	Ileus[a] (incl. paralytische ileus) Megacolon[a] (incl. toxisch megacolon[b]) Glossodynia[a] Opgezette buik	Acute pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Bulleuze eruptie[a] (incl. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) Angio-oedeem[a] Netelroos[a] Jeuk[a]	
Nier- en urinewegaandoeningen			Urine retentie[a]	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid[a]	

a: De opname van deze term is gebaseerd op postmarketingrapporten voor loperamide hydrochoride. Aangezien het proces voor het bepalen van post-marketing ADR's geen onderscheid maakte tussen chronische en acute indicaties of volwassenen en kinderen, wordt de frequentie geschat op basis van alle klinische onderzoeken met loperamide hydrochoride (acuut en chronisch), inclusief onderzoeken bij kinderen ≤ 12 jaar (N = 3683).

b: Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Pediatrische populatie

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar die deelnamen aan 13 gecontroleerde of ongecontroleerde klinische onderzoeken met loperamide HCl bij de behandeling van acute diarree. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met dat waargenomen in klinische onderzoeken met loperamide HCl bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Na inname van een overdosis, kunnen gastro-intestinale klachten optreden waaronder misselijkheid, braken, buikpijn, buikkrampen en een droge mond. In het geval van overdosering (inclusief relatieve overdosering ten gevolge van hepatische disfunctie) kan er depressie van het CZS (stupor, afwijkingen in coördinatie, somnolentie, miosis, musculaire hypertonie, respiratoire depressie), urineretentie en ileus optreden. Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor de effecten op het centrale zenuwstelsel dan volwassenen.

Bij personen die een overdosis loperamide hebben ingenomen, zijn hartaandoeningen zoals QT-interval en QRS-complexverlenging, torsades de pointes, andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gerapporteerd. Overdosis kan bestaand Brugada-syndroom ontmaskeren.

Behandeling
Bij gevallen van overdosering moet ecg-controle op verlenging van het QT-interval worden gestart. Indien symptomen van overdosering voorkomen, kan naloxon worden gegeven als antidotum. Indien binnen 10 minuten geen effect optreedt, moeten andere oorzaken overwogen worden. 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. 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. In geval van ademhalingsdepressie, ventileer indien nodig. Andere symptomen moeten als zodanig worden behandeld met een geschikte methode.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:
Antipropulsiva; ATC code: A07DA03

Loperamidehydrochloride bindt zich aan de opiaatreceptor in de darmwand. Bijgevolg remt het de afgifte van acetylcholine en prostaglandinen, waardoor

voortstuwingsperistaltiek wordt verminderd en de darmtransittijd wordt verlengd. Loperamide verhoogt de absorptie van water en elektrolyten, vooral in het ileum. Dit gebeurt door het NaCl-cotransport te verhogen of direct door de calciumafhankelijke secretie te blokkeren. Het kan ook de gastro-intestinale secreties verminderen, wat leidt tot een verbetering van de diarreesymptomen.

Loperamide verhoogt de tonus van de anale sfincter, wat helpt de fecale incontinentie en urgentie te verminderen. Begin van het antidiarree-effect trad al na één uur na inname van een dosis loperamide van 4 mg op.

In een dubbelblind gerandomiseerd klinisch onderzoek bij 56 patiënten met acute diarree die loperamide kregen, werd het begin van de anti-diarreeactiviteit waargenomen binnen één uur na een enkele dosis van 4 mg. Klinische vergelijkingen met andere middelen tegen diarree bevestigden dit uitzonderlijk snelle begin van de werking van loperamide.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Loperamidehydrochloride wordt goed door de darmen geabsorbeerd maar ten gevolge van een significant first-pass-metabolisme, bedraagt de systemische biobeschikbaarheid slechts ongeveer 0,3%

Distributie
Studies over distributie bij ratten vertonen een hoge affiniteit voor de darmwand met voorkeur voor binding aan de receptoren in de longitudinale spierlaag. De plasma-eiwitbinding van loperamide is ongeveer 95%, voornamelijk aan albumine. Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een P-glycoproteïnesubstraat is.

Biotransformatie
Loperamide wordt bijna volledig geëxtraheerd en gemetaboliseerd door de lever waar het wordt geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylering is de belangrijkste metabole route voor loperamide en wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4 en CYP2C8. Vanwege de hoge affiniteit voor de darmwand en het hoge first-pass-metabolisme bereikt zeer weinig loperamide-hydrochloride de systemische circulatie.

Eliminatie
De halfwaardetijd van loperamidehydrochloride bij de mens is ongeveer 11 uur met een bereik van 9
- 14 uur. De uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de ontlasting.

Pediatrische populatie
Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten. Er wordt echter verwacht dat de farmacokinetiek en interacties met andere geneesmiddelen in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar zijn met die bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie,

toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit en ontwikkeling.

Acute en chronische studies uitgevoerd met loperamide tonen geen specifieke toxiciteit aan.

Loperamide had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten bij orale toediening vóór het paren in doses tot ongeveer 40 mg/kg. Er trad geen zwangerschap op bij vrouwelijke ratten die werden gedoseerd met ongeveer 40 mg/kg. Lagere doses (ongeveer 10 en 2,5 mg/kg) hadden geen invloed op de vrouwelijke vruchtbaarheid. Bij konijnen werden geen verschillen in zwangerschapspercentage waargenomen wanneer vrouwelijke konijnen oraal werden toegediend tot 40 mg/kg.

Er werden geen misvormingen van nakomelingen vastgesteld bij ratten en konijnen die werden gedoseerd tot 40 mg/kg. Loperamide vertoonde geen genotoxisch potentieel.

In een 18 maanden durende carcinogeniciteitsstudie bij ratten, met doses tot 100 maal de maximale humane dosis, werd geen bewijs van carcinogenese gevonden

Preklinische effecten werden alleen waargenomen bij blootstellingen die de maximale blootstelling van de mens significant overschrijden, wat wijst op geringe klinische relevantie.

Niet-klinische in vitro en in vivo evaluatie van loperamide wijst niet op significante cardiale elektrofysiologische effecten binnen het therapeutisch relevante concentratiebereik en bij significante veelvouden van dit bereik (maximaal 47-voud). Echter, bij een overdosis met extreem hoge concentraties (zie rubriek 4.4) heeft loperamide cardiale elektrofysiologische activiteiten die bestaan uit remming van kalium (hERG) en natriumstromen en hartritmestoornissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:
Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Talk (E553b)
Magnesiumstearaat (E470b)

Capsule omhulling:
Titaandioxide (E171)
Gelatine (E441)

Drukinkt:
Shellak (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Loperamide AB 2 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/Aluminium blisterverpakkingen en HDPE fles met polypropyleen dop.

Verpakkingsgroottes:
Blisterverpakkingen: 6, 10, 12, 20, 30, 60 en 200 harde capsules
HDPE verpakkingen: 30, 60, 200, 250 en 500 (250 & 500 verpakkingen zijn alleen voor gebruik in ziekenhuizen of voor geneesmiddeldistributiesystemen) harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgen voor verwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Loperamide AB 2 mg harde capsules (blister):BE532826
Loperamide AB 2 mg harde capsules (HDPE fles):BE663900

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/06/2018

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 08/2024
Goedkeuringsdatum : 01/2025