

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Transityl Instant 2 mg orodispergeerbare tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet van Transityl Instant bevat 2 mg loperamidehydrochloride (INN).

Hulpstof: 20 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten.

Witte en ronde orodispergeerbare tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De symptomatische behandeling van acute diarree.
- De symptomatische behandeling van chronische diarree van diverse oorsprong.
- Transityl Instant 2 mg kan aanbevolen worden bij reizigersdiarree ("turista"). Bij deze indicatie moet een behandeling van 2 dagen volstaan. Enkel bij koorts en bloed in de stoelgang stelt men het gebruik ervan liever uit tot de oorzakelijke kiem bekend is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Transityl Instant 2 mg is geen aanvangstherapie bij ernstige diarree die gepaard gaat met vocht- en elektrolytenverlies. Meer specifiek bij kinderen, zal de voorkeur worden gegeven dit verlies te compenseren via parenterale of orale weg.

Posologie

Volwassenen en kinderen boven de 6 jaar

Acute diarree

De aanvangsdosis bedraagt 2 orodispergeerbare tabletten voor volwassenen (4 mg) en 1 orodispergeerbare tablet voor kinderen (2 mg). Vervolgens 1 orodispergeerbare tablet na elke daaropvolgende losse stoelgang (2 mg).

Chronische diarree en anale incontinentie

De aanvangsdosis bedraagt 2 orodispergeerbare tabletten per dag voor volwassenen (4 mg) en 1 orodispergeerbare tablet per dag voor kinderen (2 mg). Die dosis wordt aangepast tot er 1 à 2 gevormde stoelgangen per dag optreden, wat men gewoonlijk bereikt met een onderhoudsdosis van 1 tot 6 orodispergeerbare tabletten per dag (2 mg – 12 mg).

Zowel bij acute als bij chronische diarree mag de totale dosis bij volwassenen 8 orodispergeerbare tabletten per dag niet overschrijden (16 mg). Bij kinderen is de maximale dagdosis 3 orodispergeerbare tabletten per 20 kg lichaamsgewicht (0,3 mg/kg/dag). Hierbij dient men er tevens op te letten dat men nooit meer dan 8 orodispergeerbare tabletten per dag toedient.

Pediatrische populatie

Transityl Instant is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis vereist voor ouderen.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde functie van de lever

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Transityl Instant voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde 'first-pass' metabolisme (Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

Transityl Instant orodispergeerbare tabletten zijn snel oplosbare tabletten, die op de tong in enkele seconden tijd oplossen en met het speeksel worden doorgeslikt. Zij kunnen worden ingenomen zonder vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Transityl Instant mag niet worden gebruikt:

- bij gekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij kinderen onder de 6 jaar;

Transityl Instant mag niet worden gebruikt als primaire therapie:

- bij patiënten met acute dysenterie, die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van bloed in de stoelgang en hoge koorts;
- bij patiënten met acute ulceratieve colitis;
- bij patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen, met inbegrip van Salmonella, Shigella en Campylobacter;
- bij patiënten met pseudo-membraneuze colitis geassocieerd met de toediening van breed-spectrumantibiotica;

Over het algemeen mag Transityl Instant niet gebruikt worden wanneer de intestinale peristaltiek niet mag worden onderdrukt. Dit wegens een mogelijk risico op significante complicaties met inbegrip van ileus, megacolon en toxisch megacolon. Gebruik van Transityl Instant moet onmiddellijk gestaakt worden wanneer zich constipatie, abdominale distensie of tekenen van ileus voordoen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree is slechts symptomatisch. Wanneer er een onderliggende etiologie kan bepaald worden (of als dit geïndiceerd is), moet er indien mogelijk een specifieke behandeling gegeven worden.

Bij patiënten met diarree, en in het bijzonder bij kinderen en ouderen, kan de diarree tot een tekort aan vocht en elektrolyten leiden. In dergelijke gevallen is de toediening van vocht en elektrolyten de belangrijkste maatregel. Transityl Instant moet buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Wanneer bij acute diarree geen klinische verbetering wordt vastgesteld binnen 48 uur, moet de toediening van Transityl Instant worden stopgezet en wordt de patiënt geadviseerd contact op te nemen met de behandelende arts.

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met Transityl Instant moeten de therapie stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Er zijn geïsoleerde rapporteringen van constipatie met een verhoogd risico voor toxisch megacolon bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen die behandeld werden met loperamide HCl.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Transityl Instant voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde 'first-pass' metabolisme. Dit geneesmiddel moet voorzichtig gebruikt worden in patiënten met leverinsufficiëntie aangezien het kan leiden tot een relatieve overdosering met toxiciteit van het centrale zenuwstelsel tot gevolg.

Geneesmiddelen die de transitijd verlengen, kunnen bij sommigen van hen aanleiding geven tot het ontstaan van een toxisch megacolon.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en torsades de pointes, zijn gerapporteerd bij overdosering. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Patiënten dienen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet te overschrijden.

Transityl Instant bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden interacties gemeld met geneesmiddelen met gelijkaardige farmacologische eigenschappen. Bij kinderen moeten combinaties met geneesmiddelen die een centraal deprimerend effect hebben, worden vermeden.

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 itraconazole, 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 itraconazole 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 ketoconazole, 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

Het is niet aangeraden om dit geneesmiddel te nemen tijdens de zwangerschap. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven worden daarom aangeraden hun arts te raadplegen voor de meest geschikte behandeling.

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 Transityl Instant. Daarom is het raadzaam voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 31 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan gingen 26 studies over acute diarree (N=2755) en 5 over chronische diarree (N=321).

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies met loperamide HCl bij acute diarree waren: constipatie (2,7 %), winderigheid (1,7 %), hoofdpijn (1,2 %) en misselijkheid (1,1 %). In klinische studies bij chronische diarree waren de vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$): winderigheid (2,8 %), constipatie (2,2 %), misselijkheid (1,2 %) en duizeligheid (1,2 %).

Tabel 1 toont bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide HCl tijdens klinische studies (bij acute of chronische diarree of allebei) of tijdens post-marketing. De frequentie categorieën 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 $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$).

De data voorgesteld in tabel 1 geven de resultaten weer van 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 31 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan gingen 26 studies over acute diarree (N=2755) en 5 over chronische diarree (N=321).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide Hydrochloride tijdens klinische studies bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Systeem/orgaanklassen	Indicatie	
	Acute diarree (N=2755)	Chronische diarree (N=321)
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Vaak	Soms
Duizeligheid	Soms	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Constipatie, misselijkheid, winderigheid	Vaak	Vaak
Buikpijn, abdominaal ongemak, droge mond	Soms	Soms
Pijn in de bovenbuik, braken	Soms	
Dyspepsie		Soms
Opgezette buik	Zelden	
Huid-en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag	Soms	

Het proces voor de bepaling van de bijwerkingen na de commercialisatie van loperamide HCL heeft geen verschil gemaakt tussen de chronische en acute diarree of tussen volwassenen en kinderen. Hierdoor omvatten de weergegeven bijwerkingen beide indicaties en patiënten populaties. De bijwerkingen worden weergegeven volgen MedDRA, per orgaanklasse en per PT (Preferred Term)

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheidsreactie, anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock), anafylactoïde reactie.

Zenuwstelselaandoeningen: slaperigheid verlies van bewustzijn, stupor, verzwakt bewustzijnsniveau, hypertonie, coördinatieafwijkingen.

Oogaandoeningen : Miosis

Maagdarmsstelselaandoeningen : Ileus (ook paralytische ileus), megacolon (ook toxisch megacolon), glossodynia.

Huid-en onderhuidaandoeningen: Bulleuze eruptie (ook Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom en erythema multiforme), angio-œdem, netelroos, jeuk.

Nier- en urinewegaandoeningen : Urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vermoeidheid

Pediatrische populatie:

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar oud die hadden deelgenomen aan 13 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt bij de behandeling van acute diarree. Over het algemeen was het bijwerkingsprofiel in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met dat waargenomen in klinische studies met loperamide HCl bij volwassenen en kinderen vanaf 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld.

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering (ook bij relatieve overdosering ten gevolge van leverinsufficiëntie) kan een depressie van het CZS optreden. De symptomen die men dan kan aantreffen, zijn: stupor, coördinatiestoornissen, slaperigheid, miosis, spierhypertonie, en ademhalingsdepressie. Overdosering kan urineretentie en een ileusachtig syndroom veroorzaken. Kinderen, bij wie de bloed-hersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gemakkelijker een depressie van het centraal zenuwstelsel ontwikkelen dan volwassenen.

Bij mensen die een overdosis loperamide HCl hebben ingenomen, zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval, torsades de pointes, andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gerapporteerd.

Behandeling

Als symptomen van overdosering optreden, kan naloxon als antidotum gegeven worden. Aangezien de werkingsduur van loperamide langer is dan die van naloxon (1 tot 3 uur), kan het nodig zijn naloxon meermaals toe te dienen. Daarom moet de patiënt van nabij worden gevolgd gedurende minstens 48 uur, zodat een eventuele depressie van het CZS kan worden vastgesteld.

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: antipropulsiva, ATC-code: A07DA03.

Transityl Instant is een krachtig, lang werkend antidiarrheicum.

Loperamide vertoont een hoge affiniteit tot de μ -opiatreceptoren van de darmwand. Op die receptoren werkt Transityl Instant als een agonist, die verplaatsbaar is door de antagonist naloxon. Loperamide inhibeert de vrijkoming 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 opiaatreceptoren berusten, eveneens een rol. Loperamide vertoont een zeer hoge specificiteit voor de darmwand, bereikt slechts in geringe mate de systemische circulatie en 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. Transityl Instant verhoogt ook de tonus van de anale sfincter, waardoor de incontinentieneiging verdwijnt of na anorectale chirurgie sterk kan verbeteren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Transityl Instant wordt goed geresorbeerd in de darm, vrijwel volledig gemetaboliseerd en geconjugeerd in de lever en met de gal uitgescheiden. Dank zij die enterohepatische kringloop komt er zeer weinig loperamide in de bloedsomloop terecht. Oxidatieve N-demethylatie is de belangrijkste metabole weg. De plasmaproteïnenbinding bedraagt 95 %, hoofdzakelijk aan albumine. Transityl Instant heeft een uitgesproken affiniteit tot de darmwand, waar het zich bij voorkeur aan de receptoren in de longitudinale spierlaag bindt. De excretie gebeurt in hoofdzaak via de faeces. De halveringstijd bedraagt gemiddeld 11 uur, met een spreiding van 9-14 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies uitgevoerd met loperamide tot 12 maanden bij honden en tot 18 maanden bij ratten hebben geen ander toxisch effect getoond dan enige vermindering in de toename in lichaamsgewicht en voedselconsumptie bij respectievelijke dagelijkse dosissen tot 5mg/kg/dag {(30 keer de maximale dosis voor menselijk gebruik (Maximum Human Use Level, MHUL)} en 40 mg/kg/dag (240 keer de MHUL). De dosissen waarbij geen toxisch effect waargenomen werd (No Observed Toxic Effect Level, NTEL), waren in deze studies respectievelijk 1,25 mg/kg/dag (8 keer MHUL) en 10 mg/kg/dag (60 keer MHUL) bij honden en ratten. Resultaten van in vivo- en in-vitrostudies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is. Er was geen carcinogeen potentieel. In voortplantingsstudies bij ratten bleken zeer hoge dosissen loperamide (40 mg/kg/dag – 240 keer MHUL) de vruchtbaarheid en de foetale overleving te schaden, en toxiciteit bij de moeder te veroorzaken. Lagere dosissen hadden geen effecten op de gezondheid van de foetus of de moeder en hadden geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling.

Preklinische effecten werden slechts waargenomen bij blootstellingen boven de maximale menselijke blootstelling, wat wijst op een lage relevantie voor klinisch gebruik.

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 veelvoudenvan 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

- Lactose monohydraat
- Mannitol
- Sucralose
- Aroma “citroen”
- Aroma “kers”
- Levomenthol
- Crospovidone
- Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 orodispergeerbare tabletten (blisterverpakking in PVC/Aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
België
Tel: +32 2 411 48 28
Fax: +32 2 411 28 28
E-mail: mailcontact@smb.be

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

BE272142

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/04/2005

Datum van laatste hernieuwing: {DD maand JJJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2017

Goedkeuringsdatum: 06/2017

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Transityl Instant 2 mg orodispergeerbare tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet van Transityl Instant bevat 2 mg loperamidehydrochloride (INN).

Hulpstof: 20 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten.

Witte en ronde orodispergeerbare tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De symptomatische behandeling van acute diarree.
- De symptomatische behandeling van chronische diarree van diverse oorsprong.
- Transityl Instant 2 mg kan aanbevolen worden bij reizigersdiarree ("turista"). Bij deze indicatie moet een behandeling van 2 dagen volstaan. Enkel bij koorts en bloed in de stoelgang stelt men het gebruik ervan liever uit tot de oorzakelijke kiem bekend is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Transityl Instant 2 mg is geen aanvangstherapie bij ernstige diarree die gepaard gaat met vocht- en elektrolytenverlies. Meer specifiek bij kinderen, zal de voorkeur worden gegeven dit verlies te compenseren via parenterale of orale weg.

Posologie

Volwassenen en kinderen boven de 6 jaar

Acute diarree

De aanvangsdosis bedraagt 2 orodispergeerbare tabletten voor volwassenen (4 mg) en 1 orodispergeerbare tablet voor kinderen (2 mg). Vervolgens 1 orodispergeerbare tablet na elke daaropvolgende losse stoelgang (2 mg).

Chronische diarree en anale incontinentie

De aanvangsdosis bedraagt 2 orodispergeerbare tabletten per dag voor volwassenen (4 mg) en 1 orodispergeerbare tablet per dag voor kinderen (2 mg). Die dosis wordt aangepast tot er 1 à 2 gevormde stoelgangen per dag optreden, wat men gewoonlijk bereikt met een onderhoudsdosis van 1 tot 6 orodispergeerbare tabletten per dag (2 mg – 12 mg).

Zowel bij acute als bij chronische diarree mag de totale dosis bij volwassenen 8 orodispergeerbare tabletten per dag niet overschrijden (16 mg). Bij kinderen is de maximale dagdosis 3 orodispergeerbare tabletten per 20 kg lichaamsgewicht (0,3 mg/kg/dag). Hierbij dient men er tevens op te letten dat men nooit meer dan 8 orodispergeerbare tabletten per dag toedient.

Pediatrische populatie

Transityl Instant is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis vereist voor ouderen.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde functie van de lever

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Transityl Instant voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde 'first-pass' metabolisme (Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

Transityl Instant orodispergeerbare tabletten zijn snel oplosbare tabletten, die op de tong in enkele seconden tijd oplossen en met het speeksel worden doorgeslikt. Zij kunnen worden ingenomen zonder vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Transityl Instant mag niet worden gebruikt:

- bij gekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij kinderen onder de 6 jaar;

Transityl Instant mag niet worden gebruikt als primaire therapie:

- bij patiënten met acute dysenterie, die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van bloed in de stoelgang en hoge koorts;
- bij patiënten met acute ulceratieve colitis;
- bij patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen, met inbegrip van Salmonella, Shigella en Campylobacter;
- bij patiënten met pseudo-membraneuze colitis geassocieerd met de toediening van breed-spectrumantibiotica;

Over het algemeen mag Transityl Instant niet gebruikt worden wanneer de intestinale peristaltiek niet mag worden onderdrukt. Dit wegens een mogelijk risico op significante complicaties met inbegrip van ileus, megacolon en toxisch megacolon. Gebruik van Transityl Instant moet onmiddellijk gestaakt worden wanneer zich constipatie, abdominale distensie of tekenen van ileus voordoen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree is slechts symptomatisch. Wanneer er een onderliggende etiologie kan bepaald worden (of als dit geïndiceerd is), moet er indien mogelijk een specifieke behandeling gegeven worden.

Bij patiënten met diarree, en in het bijzonder bij kinderen en ouderen, kan de diarree tot een tekort aan vocht en elektrolyten leiden. In dergelijke gevallen is de toediening van vocht en elektrolyten de belangrijkste maatregel. Transityl Instant moet buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Wanneer bij acute diarree geen klinische verbetering wordt vastgesteld binnen 48 uur, moet de toediening van Transityl Instant worden stopgezet en wordt de patiënt geadviseerd contact op te nemen met de behandelende arts.

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met Transityl Instant moeten de therapie stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Er zijn geïsoleerde rapporteringen van constipatie met een verhoogd risico voor toxisch megacolon bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen die behandeld werden met loperamide HCl.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Transityl Instant voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde 'first-pass' metabolisme. Patiënten met een leverdisfunctie worden het best nauwkeurig geobserveerd voor tekenen die wijzen op centraal zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit. Geneesmiddelen die de transitijd verlengen, kunnen bij sommigen van hen aanleiding geven tot het ontstaan van een toxisch megacolon.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en torsades de pointes, zijn gerapporteerd bij overdosering. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Patiënten dienen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet te overschrijden.

Transityl Instant bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden interacties gemeld met geneesmiddelen met gelijkaardige farmacologische eigenschappen. Bij kinderen moeten combinaties met geneesmiddelen die een centraal deprimerend effect hebben, worden vermeden.

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 itraconazole, 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 itraconazole 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 ketoconazole, 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

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat loperamide HCl teratogene of embryotoxische eigenschappen zou hebben, moeten de therapeutische voordelen worden afgewogen tegen de potentiële risico's

alvorens Transityl Instant toe te dienen tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester.

Kleine hoeveelheden loperamide kunnen in de moedermelk voorkomen. Daarom wordt Transityl Instant afgeraden tijdens de borstvoeding.

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 Transityl Instant. Daarom is het raadzaam voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 31 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan gingen 26 studies over acute diarree (N=2755) en 5 over chronische diarree (N=321).

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies met loperamide HCl bij acute diarree waren: constipatie (2,7 %), winderigheid (1,7 %), hoofdpijn (1,2 %) en misselijkheid (1,1 %). In klinische studies bij chronische diarree waren de vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$): winderigheid (2,8 %), constipatie (2,2 %), misselijkheid (1,2 %) en duizeligheid (1,2 %).

Tabel 1 toont bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide HCl tijdens klinische studies (bij acute of chronische diarree of allebei) of tijdens post-marketing. De frequentie categorieën 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 $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$).

De data voorgesteld in tabel 1 geven de resultaten weer van 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 31 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan gingen 26 studies over acute diarree (N=2755) en 5 over chronische diarree (N=321).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamide HCl tijdens klinische studies bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Systeem/orgaanklassen	Indicatie	
	Acute diarree (N=2755)	Chronische diarree (N=321)
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Vaak	Soms
Duizeligheid	Soms	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Constipatie, misselijkheid, winderigheid	Vaak	Vaak
Buikpijn, abdominaal ongemak, droge mond	Soms	Soms
Pijn in de bovenbuik, braken	Soms	
Dyspepsie		Soms
Opgezette buik	Zelden	
Huid-en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag	Soms	

Het proces voor de bepaling van de bijwerkingen na de commercialisatie van loperamide HCl heeft geen verschil gemaakt tussen de chronische en acute diarree of tussen volwassenen en kinderen. Hierdoor omvatten de weergegeven bijwerkingen beide indicaties en patiënten populaties. De bijwerkingen worden weergegeven volgen MedDRA, per orgaanklasse en per PT (Preferred Term)

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoelighedsreactie, anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock), anafylactoïde reactie.

Zenuwstelselaandoeningen: slaperigheid verlies van bewustzijn, stupor, verzwakt bewustzijnsniveau, hypertonie, coördinatieafwijkingen.

Oogaandoeningen : Miosis

Maagdarmsstelselaandoeningen : Ileus (ook paralytische ileus), megacolon (ook toxisch megacolon), glossodynia.

Huid-en onderhuidaandoeningen: Bulleuze eruptie (ook Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom en erythema multiforme), angio-œdem, netelroos, jeuk.

Nier- en urinewegaandoeningen : Urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vermoeidheid

Pediatrische populatie:

De veiligheid van loperamide HCl werd geëvalueerd bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar oud die hadden deelgenomen aan 13 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt bij de behandeling van acute diarree. Over het algemeen was het

bijwerkingsprofiel in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met dat waargenomen in klinische studies met loperamide HCl bij volwassenen en kinderen vanaf 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld.

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering (ook bij relatieve overdosering ten gevolge van leverinsufficiëntie) kan een depressie van het CZS optreden. De symptomen die men dan kan aantreffen, zijn: stupor, coördinatiestoornissen, slaperigheid, miosis, spierhypertonie, en ademhalingsdepressie. Overdosering kan urineretentie en een ileusachtig syndroom veroorzaken. Kinderen, bij wie de bloed-hersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gemakkelijker een depressie van het centraal zenuwstelsel ontwikkelen dan volwassenen.

Bij mensen die een overdosis loperamide HCl hebben ingenomen, zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval, torsades de pointes, andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gerapporteerd.

Behandeling

Als symptomen van overdosering optreden, kan naloxon als antidotum gegeven worden. Aangezien de werkingsduur van loperamide langer is dan die van naloxon (1 tot 3 uur), kan het nodig zijn naloxon meermaals toe te dienen. Daarom moet de patiënt van nabij worden gevolgd gedurende minstens 48 uur, zodat een eventuele depressie van het CZS kan worden vastgesteld.

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: antipropulsiva, ATC-code: A07DA03.

Transityl Instant is een krachtig, lang werkend antidiarrheicum.

Loperamide vertoont een hoge affiniteit tot de μ -opiatreceptoren van de darmwand. Op die receptoren werkt Transityl Instant als een agonist, die verplaatsbaar is door de antagonist naloxon. Loperamide inhibeert de vrijkoming van acetylcholine en sommige prostaglandines in de darmwand, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt verminderd, de intestinale transittijd 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 vertoont een zeer hoge specificiteit voor de darmwand, bereikt slechts in geringe mate de systemische circulatie en 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. Transityl Instant verhoogt ook de tonus van de anale sfincter, waardoor de incontinentieëiging verdwijnt of na anorectale chirurgie sterk kan verbeteren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Transityl Instant wordt goed geresorbeerd in de darm, vrijwel volledig gemetaboliseerd en geconjugeerd in de lever en met de gal uitgescheiden. Dank zij die enterohepatische kringloop komt er zeer weinig loperamide in de bloedsomloop terecht. Oxidatieve N-demethylatie is de belangrijkste metabole weg. De plasmaproteïnenbinding bedraagt 95 %, hoofdzakelijk aan albumine. Transityl Instant heeft een uitgesproken affiniteit tot de darmwand, waar het zich bij voorkeur aan de receptoren in de longitudinale spierlaag bindt. De excretie gebeurt in hoofdzaak via de faeces. De halveringstijd bedraagt gemiddeld 11 uur, met een spreiding van 9-14 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies uitgevoerd met loperamide tot 12 maanden bij honden en tot 18 maanden bij ratten hebben geen ander toxisch effect getoond dan enige vermindering in de toename in lichaamsgewicht en voedselconsumptie bij respectievelijke dagelijkse dosissen tot 5mg/kg/dag {(30 keer de maximale dosis voor menselijk gebruik (Maximum Human Use Level, MHUL)} en 40 mg/kg/dag (240 keer de MHUL). De dosissen waarbij geen toxisch effect waargenomen werd (No Observed Toxic Effect Level, NTEL), waren in deze studies respectievelijk 1,25 mg/kg/dag (8 keer MHUL) en 10 mg/kg/dag (60 keer MHUL) bij honden en ratten. Resultaten van in vivo- en in-vitrostudies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is. Er was geen carcinogeen potentieel. In voortplantingsstudies bij ratten bleken zeer hoge dosissen loperamide (40 mg/kg/dag – 240 keer MHUL) de vruchtbaarheid en de foetale overleving te schaden, en toxiciteit bij de moeder te veroorzaken. Lagere dosissen hadden geen effecten op de gezondheid van de foetus of de moeder en hadden geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling.

Preklinische effecten werden slechts waargenomen bij blootstellingen boven de maximale menselijke blootstelling, wat wijst op een lage relevantie voor klinisch gebruik.

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

- Lactose monohydraat
- Mannitol
- Sucralose
- Aroma “citroen”
- Aroma “kers”
- Levomenthol
- Crospovidone
- Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 orodispergeerbare tabletten (blisterverpakking in PVC/Aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
België
Tel: +32 2 411 48 28
Fax: +32 2 411 28 28
E-mail: mailcontact@smb.be

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

BE272142

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/04/2005

Datum van laatste hernieuwing: {DD maand JJJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2017

Goedkeuringsdatum: 06/2017