

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide EG 2 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Loperamide EG 2 mg harde capsules: 2 mg loperamidehydrochloride per harde capsule.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Loperamide EG harde capsules bevatten 106,9 mg lactose.

Loperamide EG harde capsules bevatten Zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De symptomatische behandeling van acute en chronische diarree van diverse oorsprong.
- Loperamide EG 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.
- Na ileostomie kan Loperamide EG het aantal stoelgangen minder talrijk, minder volumineus en meer gebonden maken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Volwassenen en kinderen van 6 tot 17 jaar

De capsules moeten met een vloeistof ingenomen worden.

Acute diarree: de aanvangsdosis bedraagt 2 capsules (4 mg) voor volwassenen en 1 capsule (2 mg) voor kinderen. Vervolgens 1 capsule (2 mg) na elke daaropvolgende losse stoelgang.

Chronische diarree en anale incontinentie: de aanvangsdosis bedraagt 2 capsules (4 mg) per dag voor volwassenen en 1 capsule (2 mg) per dag voor kinderen. 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 capsules (2 mg – 12 mg) per dag.

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

Zodra de stoelgang vaster wordt of indien er meer dan 12 uur geen stoelgang optreedt, moet men de behandeling stopzetten.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Loperamide EG mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

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 leverfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor loperamidehydrochloride of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 6 jaar.
- Als primaire behandeling van:
 - patiënten met acute dysenterie, die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van bloed in de stoelgang en hoge koorts.
 - patiënten met acute ulceratieve colitis.
 - patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen, met inbegrip van Salmonella, Shigella en Campylobacter.
 - patiënten met pseudomembraneuze colitis geassocieerd met de toediening van breed-spectrumantibiotica.

Over het algemeen mag Loperamide EG 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. De toediening van Loperamide EG zal onmiddellijk worden gestaakt wanneer zich constipatie, abdominale distensie of tekenen van ileus voordoen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree met Loperamide EG 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, kan de diarree tot een tekort aan vocht en elektrolyten leiden. In dergelijke gevallen is de toediening van vocht en elektrolyten de belangrijkste maatregel.

Loperamide EG moet buiten het bereik van kinderen worden bewaard en loperamidehydrochloride mag niet aan kinderen jonger dan 6 jaar worden gegeven zonder voorschrift of medisch toezicht.

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

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met Loperamide EG moeten de therapie stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van constipatie met een verhoogd risico op toxisch megacolon bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld worden met loperamidehydrochloride.

Bij patiënten met acute opstoten van colitis ulcerosa dient men voorzichtig te zijn. Geneesmiddelen die de transitijd verlengen, kunnen bij sommigen van hen aanleiding geven tot het ontstaan van een toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Loperamide EG voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde 'first-pass' metabolisme. Dit geneesmiddel moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat het kan resulteren in een relatieve overdosering die leidt tot centraal zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit.

In samenhang met een overdosis zijn cardiale voorvallen gerapporteerd, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS complex en torsade de pointes. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Patiënten mogen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet overschrijden.

Door overdosering kan een reeds bestaand brugadasyndroom tot uiting komen.

Loperamide EG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, LAPP lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Loperamide EG bevat Zonnegeel FCF (E110): kan allergische reacties veroorzaken.

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, wanneer loperamide gegeven wordt bij aanbevolen doseringen, 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 van 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 (bijv. 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 zijn slechts beperkte klinische gegevens bekend bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben een verhoogde foetale mortaliteit aangetoond bij hoge doseringen (zie ook sectie 5.3). Daarom zou loperamide tijdens de zwangerschap enkel toegediend mogen worden na zorgvuldige afweging, zolang er geen verdere ervaring is met loperamide tijdens de zwangerschap. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat loperamide teratogene of embryotoxische eigenschappen zou hebben, moeten de geanticiperde therapeutische voordelen afgewogen worden ten opzichte van de potentiële risico's vooraleer loperamide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, toe te dienen.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden loperamide kunnen in de moedermelk voorkomen. Daarom wordt Loperamide EG niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Gegevens in dieren wijzen niet op een effect op de vruchtbaarheid bij het gebruik van loperamide bij therapeutische doseringen. Er zijn geen humane gegevens beschikbaar.

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 Loperamide EG. 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 loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die hebben deelgenomen aan 31 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan werden 26 studies uitgevoerd bij acute diarree (n = 2755) en 5 bij chronische diarree (n = 321).

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies met loperamidehydrochloride 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 loperamidehydrochloride tijdens klinische studies (bij acute of chronische diarree of allebei) of tijdens de postmarketingervaring.

De data in tabel 1 zijn de resultaten van 31 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies bij 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan werden 26 studies uitgevoerd bij acute diarree (n = 2755) en 5 bij chronische diarree (n = 321). De frequentie categorieën gebruikt in onderstaande tabel zijn volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen gerapporteerd met het gebruik van loperamidehydrochloride in klinische studies bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Systeem/orgaanklassen	Indicaties	
	Acute diarree (n= 2755)	Chronische diarree (n= 321)
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Vaak	Soms
Duizeligheid	Soms	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen		
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	

Loperamide HCl postmarketingbijwerkingen

De methode voor het bepalen van postmarketingbijwerkingen van loperamidehydrochloride maakte geen onderscheid tussen chronische en acute diarree-indicaties of tussen volwassenen en kinderen: bijgevolg staan de hieronder opgesomde bijwerkingen voor de gecombineerde indicaties en patiëntenpopulatie. De bijwerkingen die postmarketing werden geïdentificeerd voor loperamidehydrochloride worden hieronder beschreven per systeemorgaanklasse en volgens de geprefereerde terminologie van MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities):

Immuunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheidsreactie, anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) en anafylactoïde reactie.

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

Oogaandoeningen: Miosis.

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

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

Nier- en urinewegaandoeningen: Urineretentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vermoeidheid.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar oud die hebben deelgenomen aan 13 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt voor de behandeling van acute diarree. Over het algemeen was het bijwerkingsprofiel in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met dat waargenomen in klinische studies met loperamidehydrochloride 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 de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering (ook bij relatieve overdosering ten gevolge van leverinsufficiëntie) kan een depressie van het centrale zenuwstelsel (miosis, spierhypertonie, stupor, coördinatiestoornissen, slaperigheid en ademhalingsdepressie), urineretentie en ileus optreden.

Bij mensen die een overdosis loperamide hebben ingenomen, zijn cardiale voorvallen 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). Er zijn ook gevallen met een dodelijke afloop gemeld.

Door overdosering kan een reeds bestaand brugadasyndroom tot uiting komen.

Kinderen, bij wie de bloedhersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gemakkelijker een depressie van het centrale zenuwstelsel ontwikkelen dan volwassenen.

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 centrale zenuwstelsel 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: antidiarrhoica, ATC-code: A07DA03

Loperamide EG vertoont een hoge affiniteit met de μ -opiatreceptoren van de darmwand. Op die receptoren werkt Loperamide EG als een agonist, die verplaatsbaar is door de antagonist naloxon. Loperamide EG 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 EG vertoont een zeer hoge specificiteit voor de darmwand, bereikt slechts in geringe mate de systemische circulatie en dringt vrijwel niet door de bloedhersenbarrière. De drempel van de centrale werking ligt ver boven de dosering die een maximaal effect tegen diarree uitoefent. Loperamide EG verhoogt ook de tonus van de anale sfincter, waardoor de incontinentieëiging verdwijnt of na anorectale chirurgie sterk kan verbeteren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Loperamide EG wordt goed geresorbeerd in de darm, vrijwel volledig gemetaboliseerd en geconjugeerd in de lever en met de gal uitgescheiden. Dankzij die enterohepatische kringloop komt er zeer weinig loperamide in de bloedsomloop terecht. Oxidatieve N-demethylatie is de belangrijkste metabolische weg. De plasmaproteïnebinding bedraagt 95%, hoofdzakelijk aan albumine. Loperamide EG heeft een uitgesproken affiniteit met de darmwand, waar het zich bij voorkeur aan de receptoren in de longitudinale spierlaag bindt. De excretie gebeurt in hoofdzaak via de feces. De halveringstijd bedraagt gemiddeld 10,8 uur, met een spreiding van 9 - 14 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Maïszetmeel

Talk

Magnesiumstearaat

Capsule:

Gelatine

Patentblauw (E131)

Zonnegeel FCF (E110)

Titaandioxide (E171)

Erythrosine (E127)

Indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen met 4, 6, 10, 20, 60 of 200 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

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

BE165821

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

25/02/2003

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2019

Datum van herziening van de tekst: 09/2019