

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide HCl Tenshi 2 mg, lyophilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Loperamidehydrochloride 2 mg overeenkomend met 1,85 mg loperamide per lyofilisaat voor oraal gebruik

Hulpstoffen met bekend effect: 1,0 mg aspartaam (E951)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyofilisaat voor oraal gebruik.

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten, met de inscriptie T aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Initieel twee lyofilisaten voor oraal gebruik (4 mg), gevolgd door 1 lyofilisaat voor oraal gebruik (2 mg) na elke losse stoelgang, niet eerder dan 1 uur na de initiële dosis. De gebruikelijke dosis is 3-4 lyofilisaten voor oraal gebruik (6 mg-8 mg) per dag; de dagelijkse maximumdosis mag niet meer zijn dan 6 lyofilisaten voor oraal gebruik (12 mg).

Adolescenten van 12 jaar en ouder

Initieel één lyofilisaat voor oraal gebruik (2 mg), gevolgd door 1 lyofilisaat voor oraal gebruik (2 mg) na elke losse stoelgang, niet eerder dan 1 uur na de initiële dosis.

De dagelijkse maximumdosis mag niet meer zijn dan 4 lyofilisaten voor oraal gebruik (8 mg).

De maximale duur van behandeling zonder een arts te raadplegen, is 2 dagen.

Kinderen

Dit geneesmiddel is niet bestemd voor kinderen in de leeftijd tussen 2 en 12 jaar.

Ouderen:

Voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Nierinsufficiëntie:

Voor patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Leverinsufficiëntie:

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet dit geneesmiddel bij die patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege een verminderd 'first pass'-metabolisme (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Het lyofilisaat voor oraal gebruik moet op de tong worden geplaatst, waar het oplost, en kan met speeksel worden doorgeslikt. Het lyofilisaat voor oraal gebruik hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Loperamidehydrochloride is gecontra-indiceerd voor:

- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor loperamidehydrochloride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- kinderen jonger dan 2 jaar
- patiënten met acute dysenterie die wordt gekenmerkt door bloed in de ontlasting en verhoogde lichaamstemperatuur
- patiënten met acute colitis ulcerosa
- patiënten met bacteriële enterocolitis, veroorzaakt door invasieve organismen, waaronder *Salmonella*, *Shigella* en *Campylobacter*
- patiënten met pseudomembraneuze colitis die in verband wordt gebracht met het gebruik van breed spectrumantibiotica

Loperamidehydrochloride mag niet worden gebruikt wanneer remming van de peristaltiek vermeden moet worden vanwege het mogelijke risico op significante sequelae, zoals ileus, megacolon, toxisch megacolon.

De behandeling met loperamidehydrochloride moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer er sprake is van ileus of constipatie of wanneer abdominale distensie zich ontwikkelt.

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.

De preventie of omkering van vocht- en elektrolytendepletie vormt de prioriteit bij acute diarree. Dit is met name belangrijk bij jonge kinderen en zwakke en oudere patiënten met acute diarree. Het gebruik van loperamidehydrochloride sluit de toediening van een geschikte vocht- en elektrolytenvervangings therapie niet uit.

Aangezien persisterende diarree kan duiden op potentieel ernstigere aandoeningen, mag loperamidehydrochloride niet gedurende lange periodes worden gebruikt totdat de onderliggende oorzaak van de diarree is onderzocht.

Als er, bij acute diarree, binnen 48 uur geen klinische verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met loperamidehydrochloride worden stopgezet en moet de patiënt worden geadviseerd zijn/haar arts te raadplegen.

De behandeling met loperamidehydrochloride moet worden stopgezet zodra de ontlasting vaster wordt

of zodra er langer dan 12 uur geen ontlasting meer heeft plaatsgevonden.

Patiënten met AIDS die voor diarree behandeld worden met loperamidehydrochloride moeten bij de eerste tekenen van abdominale distensie met de behandeling stoppen. Bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld werden met loperamidehydrochloride, zijn geïsoleerde gevallen gemeld van obstipatie met een verhoogd risico op toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet loperamidehydrochloride bij die patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege een verminderd 'first pass'-metabolisme, omdat dit kan leiden tot een relatieve overdosering, met toxiciteit van het centrale zenuwstelsel (CZS) tot gevolg.

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.

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

Dit geneesmiddel bevat 1,0 mg aspartaam in elk lyofilisaat voor oraal gebruik. 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamidehydrochloride een substraat is van P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van loperamidehydrochloride (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 loperamidehydrochloride. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met P-glycoproteïneremmers is niet bekend wanneer loperamidehydrochloride bij de aanbevolen doseringen wordt gegeven.

De gelijktijdige toediening van loperamidehydrochloride (een enkele dosis van 4 mg) met itraconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een 3- tot 4-voudige stijging van de plasmaconcentraties van loperamidehydrochloride. In hetzelfde onderzoek verhoogde gemfibrozil, een CYP2C8-remmer, de concentratie van loperamidehydrochloride met ongeveer een factor 2. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil leidde tot een 4-voudige stijging van de piekplasmawaarden van loperamidehydrochloride 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 loperamidehydrochloride (een enkele dosis van 16 mg) met ketoconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een 5-voudige stijging van de plasmaconcentraties van loperamidehydrochloride. 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

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van loperamidehydrochloride bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van loperamidehydrochloride te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan loperamide verwaarloosbaar is. Loperamide kan tijdelijk worden voorgeschreven tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven als maatregelen met betrekking tot de voeding onvoldoende zijn.

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 voorkomen bij syndromen met diarree die behandeld worden met loperamide. Daarom is het raadzaam om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Pediatrische patiënten

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 607 patiënten in de leeftijd van 10 dagen tot 13 jaar die deelnamen aan 13 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische onderzoeken, waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt bij de behandeling van acute diarree. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat is waargenomen in klinische onderzoeken met loperamidehydrochloride bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

Volwassenen en kinderen \geq 12 jaar

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 2.755 volwassenen en kinderen \geq 12 jaar die deelnamen aan 26 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken, waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt voor de behandeling van acute diarree.

De vaakst gemelde bijwerkingen (d.w.z. met 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%).

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die zijn gemeld met het gebruik van loperamidehydrochloride in ofwel klinisch onderzoek (acute diarree) of bij postmarketingervaring.

De categorieën voor frequentie gebruiken de volgende standaard: 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: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreactie ^a Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock) ^a Anafylactoïde reactie ^a	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Somnolentie ^a	Bewustzijnsverlies ^a Stupor ^a Verminderd bewustzijnsniveau ^a Hypertonie van spieren ^a Coördinatieafwijkingen ^a	
Oogaandoeningen			Miose ^a	
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie Misselijkheid Flatulentie	Buikpijn Abdominaal ongemak Droge mond Bovenbuikpijn Braken Dyspepsie ^a	Ileus ^a (waaronder paralytische ileus) Megacolon ^a (waaronder toxisch megacolon ^b) Abdominale distensie Glossodynia ^c	Acute pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Bulleuze eruptie ^a (waaronder stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) Angio-oedeem ^a Urticaria ^a Pruritus ^a	
Nier- en urinewegaandoeningen			Urineretentie ^a	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid ^a	

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=3.683).

b: Zie rubriek 4.4.

c: Uitsluitend gemeld voor de orodispergeerbare tablet.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen:

In geval van overdosering (waaronder relatieve overdosering als gevolg van hepatische disfunctie) kunnen depressie van het CZS (stupor, coördinatieafwijkingen, somnolentie, miose, hypertonie van de spieren en onderdrukte ademhaling), constipatie, urineretentie en ileus optreden. Kinderen, en patiënten met hepatische disfunctie, kunnen gevoeliger zijn voor de effecten op het CZS.

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 loperamidehydrochloride 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidiarree, intestinale ontstekingsremmende/anti-infectieuze middelen, antipropulsiva

ATC-code: A07DA03

Loperamidehydrochloride bindt aan de opiaatreceptor in de darmwand, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt verminderd, de passagetijd in de darm toeneemt en de resorptie van water en elektrolyten wordt bevorderd. Loperamidehydrochloride verhoogt de tonus van de anale sfincter, waardoor fecale incontinentie en aandrang worden verminderd.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek met 56 patiënten met acute diarree die loperamide kregen, werden binnen één uur na een enkele dosis van 4 mg de eerste tekenen van antidiarreewerking waargenomen. Klinische vergelijkingen met andere antidiarroïca bevestigden deze uitzonderlijk snelle eerste tekenen van werking van loperamide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Het grootste deel van het ingenomen loperamidehydrochloride 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 aan met een bindingsvoorkeur voor receptoren van de longitudinale spierlaag. Binding van loperamidehydrochloride aan plasma-eiwit bedraagt 95%, voornamelijk binding aan albumine. Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamidehydrochloride een substraat is van P-glycoproteïne.

Metabolisme: Loperamidehydrochloride wordt bijna volledig door de lever geëxtraheerd, waar het voornamelijk wordt gemetaboliseerd, geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylering is de belangrijkste metabole route voor loperamidehydrochloride, en wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4 en CYP2C8. Vanwege dit zeer verregaande ‘*first pass*’-effect blijven de plasmaconcentraties van ongewijzigd geneesmiddel uiterst laag.

Eliminatie: De halfwaardetijd van loperamidehydrochloride is bij mensen ongeveer 11 uur met een spreiding van 9-14 uur. De uitscheiding van ongewijzigd loperamidehydrochloride en de metabolieten vindt voornamelijk plaats via de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten zijn slechts waargenomen bij blootstellingen aanzienlijk boven de maximale blootstelling voor mensen, wat duidt op een geringe klinische relevantie.

Niet-klinische *in vitro*- en *in vivo*-beoordeling van loperamidehydrochloride duidt niet op significante elektrofysiologische effecten op het hart binnen het therapeutisch relevante concentratiebereik ervan en bij significante veelvoudigen van dit bereik (tot een 47-voud). Bij extreem hoge concentraties die in verband worden gebracht met overdoseringen (zie rubriek 4.4) heeft loperamidehydrochloride echter een effect op de elektrofysiologische activiteit van het hart, met een remmend effect op de kalium- (hERG) en natriumstromen, en veroorzaakt het aritmieën.

Bij *in vivo*- en *in vitro*-onderzoeken zijn er geen indicaties voor mutagene effecten gevonden voor loperamidehydrochloride en loperamidehydrochlorideoxide, een prodrug van loperamidehydrochloride. Onderzoeken met loperamidehydrochloride op het gebied van carcinogeniciteit duiden niet op een carcinogeen potentieel.

In onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit werden na toediening van niet-toxische doses voor het moederdier geen relevante effecten op de vruchtbaarheid, de ontwikkeling van embryo/foetus en lactatie waargenomen. Er werd niets waargenomen dat duidde op teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pullulan (E1204)

Mannitol (E421)

Natriumwaterstofcarbonaat (E500)

Aspartaam (E951)

Polysorbaat 80 (E433)

Pepermuntsmaakstof (maïs maltodextrine, bestanddelen voor de smaak en gemodificeerd wasachtig maïszetmeel, 1450).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking in verpakkingen van 6 of 12 en 10 lyofilisaten voor oraal gebruik.

De blisterverpakking is een blisterverpakking van PVC/polyamide/aluminium/PVC met verwijderbare deklaag van papier/PET/aluminiumfolie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Het lyofilisaat voor oraal gebruik uit de blisterverpakking nemen:

- til de rand van het folie op;
- trek het folie er volledig af;
- tik het lyofilisaat voor oraal gebruik eruit;
- neem het lyofilisaat voor oraal gebruik uit de blisterverpakking.

Het lyofilisaat voor oraal gebruik niet door het folie drukken.

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

Tenshi Kaizen B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125424

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 6 juni 2024