

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg smelttablet, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 5 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet. Witte tot gebroken witte tablet met een diameter van ca. 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De symptomatische behandeling van acute of chronische diarree, wanneer geen effectieve causale therapie mogelijk is bij volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 8-17 jaar:

Acute diarree: de begin dosis is 2 tabletten (4 mg) voor volwassenen en 1 tablet (2 mg) voor kinderen. Daarna 1 tablet (2 mg) na elke daaropvolgende losse stoelgang.

Chronische diarree: de begin dosis is 2 tabletten (4 mg) per dag voor volwassenen en 1 tablet (2 mg) per dag voor kinderen. Deze begin dosis moet worden bijgesteld tot 1 tot 2 vaste ontlastingen per dag worden verkregen, hetgeen gewoonlijk wordt bereikt met een onderhoudsdosis van 1 tot 6 tabletten (2 tot 12 mg) per dag.

De maximale dosis voor acute en chronische diarree is 8 tabletten (16 mg) per dag voor volwassenen. Bij kinderen moet deze worden gerelateerd aan het lichaamsgewicht (3 tabletten per 20 kg). Hierbij dient men er tevens op te letten dat men nooit meer dan 8 tabletten per dag toedient.

Kinderen onder 12 jaar

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen onder 12 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie. Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg dient echter toch met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, gelet op het verminderde first-passmetabolisme (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

De tablet kan met of zonder vloeistof worden ingenomen. Bij inname zonder vloeistof smelt de tablet binnen enkele seconden op de tong en wordt met het speeksel doorgeslikt. De tablet kan ook met vloeistof worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 2 jaar.
- Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg is niet geschikt voor kinderen jonger dan 8 jaar.
- Als primaire therapie bij:
 - o acute dysenterie, die wordt gekenmerkt door bloed in de ontlasting en hoge koorts;
 - o patiënten met acute ulceratieve colitis;
 - o patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen zoals Salmonella, Shigella en Campylobacter.
 - o patiënten met pseudomembraneuze colitis die geassocieerd is met het gebruik van breed spectrum antibiotica.
- Indien remming van de peristaltiek beslist vermeden moet worden, zoals bij subileus, megacolon, toxisch megacolon en bij bepaalde vergiftigingen. De loperamide-therapie moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer obstipatie, abdominale distentie of subileus zich ontwikkelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree met Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg is slechts symptomatisch. Wanneer een onderliggende etiologie vastgesteld kan worden dan dient, indien mogelijk, een specifieke behandeling te worden gegeven.

Bij patiënten met diarree, speciaal bij jonge kinderen en ouderen, kunnen vocht- en elektrolytdepletie voorkomen. Toediening van geschikte vocht- en elektrolyt-vervangings therapie (ORS) is dan de meest belangrijke maatregel. Een droge mond kan ook een teken van uitdroging zijn. In geval van uitdroging kan een kind duizelig worden en gaan braken. Ook dan is toediening van geschikte vocht- en elektrolytvervangings therapie (ORS) de meest belangrijke maatregel.

Wanneer er, bij acute diarree binnen 48 uur, geen klinische verbetering wordt waargenomen, moet de toediening van Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg worden onderbroken en de patiënt moet worden geadviseerd zijn arts te raadplegen.

Zodra de ontlasting vaster wordt of zodra er langer dan 12 uur geen ontlasting meer heeft plaatsgevonden, dient men het innemen van loperamide te stoppen.

Loperamide moet nooit langer dan 14 dagen worden gebruikt, zonder een arts te raadplegen.

De loperamide-therapie moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer obstipatie, abdominale distentie of subileus zich ontwikkelen.

Bij het overschrijden van de aanbevolen dosering is de kans op het ontstaan van ileus verhoogd.

Bij chronische diarree kan het wenselijk zijn na enige tijd na te gaan of de loperamide-dosis kan worden verlaagd of dat de behandeling kan worden gestopt.

Aidspatiënten die voor diarree behandeld worden met Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg dienen deze behandeling te stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld werden met loperamidehydrochloride, zijn enkele gevallen gemeld van constipatie met een verhoogd risico voor toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, moet Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg echter toch met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, gelet op het verminderde first-passmetabolisme. Patiënten met hepatische disfunctie moeten nauwgezet geobserveerd worden voor tekenen die wijzen op centrale zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen onder 12 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8.

Aangezien loperamide niet via de urine wordt uitgescheiden, is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierfunctiestoornissen.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en torsades de pointes, zijn gerapporteerd bij overdosering. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Door overdosering kan een reeds bestaand Brugada-syndroom tot uiting komen. Patiënten dienen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet te overschrijden.

Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg smelttablet bevat aspartaam (E951)

Bij patiënten met fenylketonurie dient men er rekening mee te houden dat Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg aspartaam bevat.

Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg smelttablet bevat natrium

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

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 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

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een effect van loperamide op de vruchtbaarheid bij therapeutische doses. Er zijn geen onderzoeksgegevens bij mensen beschikbaar.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van loperamide bij zwangere vrouwen. Studies in ratten hebben verhoogde foetale mortaliteit aangetoond bij hoge dosissen (zie rubriek 5.3). Daarom moet loperamide tot er meer gegevens beschikbaar zijn slechts na zorgvuldige overweging toegediend worden tijdens de zwangerschap. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat loperamide teratogene of embryotoxische eigenschappen zou hebben, moeten de verwachte therapeutische voordelen worden afgewogen tegen de potentiële risico's alvorens Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg toe te dienen tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester.

Borstvoeding

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

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

Vermoeidheid, duizeligheid of sufheid kunnen zich voordoen bij syndromen met diarree die behandeld worden met Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg. Daarom is het aangewezen voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

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

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies met loperamide 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 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 $< 1/1.000$);

zeer zelden ($< 1/10.000$);

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	Indicatie		
	Acute diarree (N=2755)	Chronische diarree (N=321)	Acute + chronische diarree en postmarketing ervaring
Immuunsysteemaandoeningen Overgevoeligheidsreactie ^a , anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) ^a , anafylactoïde reactie ^a			Zelden
Zenuwstelselaandoeningen Hoofdpijn Duizeligheid	Vaak Soms	Soms Vaak	Vaak Vaak

1.3 : Samenvatting van de Productkenmerken, Etikettering en Bijsluiter**1.3.1.1 : Samenvatting van de Productkenmerken****Pagina : 6/10**

Slaperigheid ^a Verlies van bewustzijn ^a , stupor ^a , verzwakt bewustzijnsniveau ^a , hypertonie ^a , coördinatieafwijkingen ^a			Soms Zelden
Oogaandoeningen Miosis ^a			Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen Constipatie, misselijkheid, winderigheid Buikpijn, abdominaal ongemak, droge mond Pijn in de bovenbuik, braken Dyspepsie Ileus ^a (ook paralytische ileus), megacolon ^a (ook toxisch megacolon ^b), glossodynia ^a Opgezette buik Acute pancreatitis	Vaak Soms Soms Zelden	Vaak Soms Soms Zelden	Vaak Soms Soms Soms Zelden Zelden Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen Huiduitslag Bulleuze eruptie ^a (ook Stevens- Johnsonsyndroom, Lyell-syndroom en erythema multiforme), angio- oedeem ^a , netelroos ^a , jeuk ^a	Soms		Soms Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen Urineretentie ^a			Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vermoeidheid ^a			Zelden

^a De opname van deze term is gebaseerd op post-marketing meldingen met loperamide. Aangezien het proces voor de bepaling van de bijwerkingen gemeld tijdens post-marketing geen verschil maakte tussen de chronische en acute indicaties of tussen volwassenen en kinderen, wordt de frequentie geschat uit alle klinische studies met loperamide gecombineerd, ook studies bij kinderen ≤ 12 jaar (N=3683).

^b Zie rubriek 4.4.

Voor bijwerkingen tijdens klinische studies waar geen frequentie wordt weergegeven, werd de term niet waargenomen of beschouwd als een bijwerking voor deze indicatie.

Pediatrische populatie

De veiligheid van loperamide 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 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 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Na ingestie van een overdosering kunnen gastro-intestinale klachten optreden bestaande uit misselijkheid en braken, buikpijn en buikkrampen alsmede 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, bij wie de bloed-hersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gevoeliger zijn voor de effecten op het centrale zenuwstelsel dan volwassenen.

Bij mensen die een overdosis loperamide hebben ingenomen, zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval en het QRS-complex, torsades de pointes, andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gerapporteerd. Door overdosering kan een reeds bestaand Brugada-syndroom tot uiting komen. Bij beëindiging zijn gevallen van ontweningsverschijnselen waargenomen bij personen die loperamide hebben misbruikt, verkeerd hebben gebruikt of bewust bovenmatig grote doses hebben ingenomen.

Behandeling

Indien CZS symptomen van overdosering voorkomen, kan naloxon worden gegeven als antidotum. Wanneer binnen 10 minuten geen effect optreedt, moet ook aan een andere oorzaak worden gedacht. 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.

Bij ademhalingsdepressie zo nodig beademen. Andere symptomen dienen als zodanig met een geschikte methode te worden behandeld.

Aangezien de behandelingen van een overdosis continu evolueren, is het raadzaam contact op te nemen met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) voor de laatste aanbevelingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antipropulsiva, ATC-code: A07 DA03.

Loperamide is een doeltreffend en specifiek op de darmwand werkend antidiarrhoicum.

Kruidvat diarreeremmer loperamide HCl 2 mg stopt, doorgaans binnen enkele uren, de diarree. Het vermindert de te sterk voortstuwende bewegingen van de darm. Loperamide heeft het voordeel alleen daar te werken waar het nodig is, namelijk in de darm.

Loperamide bindt aan de opiaatreceptor in de darmwand. Daardoor remt loperamide de vrijgifte van acetylcholine en prostaglandines, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt gereduceerd en de passagetijd in de darm toeneemt.

Loperamide verhoogt de absorptie van water en elektrolyten, vooral in het ileum. Dat gebeurt door het NaCl-co-transport te verhogen of direct door de calcium-afhankelijke secretie te blokkeren.

Loperamide verhoogt de tonus van de anale sfincter en reduceert daardoor incontinentie en aandrang. Door zijn hoge affiniteit voor de darmwand en zijn hoge first-passmetabolisme bereikt loperamide nauwelijks de systemische circulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Het grootste deel van het ingenomen loperamide wordt geabsorbeerd uit de darm, maar als gevolg van een aanzienlijk first-pass metabolisme is de systemische biologische beschikbaarheid laag.

Distributie:

Onderzoeken over de distributie bij ratten tonen een hoge affiniteit voor de darmwand met een bindingsvoorkeur voor receptoren van de longitudinale spierlaag. Loperamide bindt voor 95% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een substraat is van het P-glycoproteïne.

Biotransformatie:

Loperamide wordt door de lever bijna volkomen geëxtraheerd, waar het voornamelijk wordt gemetaboliseerd, geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylering is de voornaamste metabolisatieweg voor loperamide, en gebeurt voornamelijk door CYP3A4 en CYP2C8. Vanwege dit zeer verregaande first-pass effect blijven de plasmaconcentraties van onveranderd geneesmiddel uiterst laag.

Eliminatie:

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

Pediatrische populatie:

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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 veelvoud 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.

Resultaten van in vivo- en in-vitrostudies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is. Er was geen carcinogeen potentieel.

In voortplantingsstudies in ratten bleken zeer hoge dosissen loperamide (40 mg/kg/dag – 20 keer MHUL) [*Maximum Human Use Level*], gebaseerd op lichaamsoppervlak dosis vergelijkingen (mg/m²) toxiciteit bij de moeder, verstoorde vruchtbaarheid en verminderde overleving van de foetus te veroorzaken. Lagere dosissen (≥ 10 mg/kg – 5 keer MHUL) hadden geen effecten op de gezondheid van de moeder of de foetus en hadden geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Aspartaam (E951)
Croscarmellose natrium (E468)
Fruit smaakstof
Banaan smaakstof
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC//Alu-blisterverpakking.
Verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 20, 30 of 60 tabletten per doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Marel B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 125673

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 14 augustus 2023