

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide HCl Grindeks 2 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: elke capsule bevat 95 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde gelatine capsules nr. 3 (circa 16 mm x 6 mm) met roze romp en donkergroene kap, gevuld met wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De startdosis is 2 capsules (4 mg), daarna 1 capsule (2 mg) na elke stoelgang met diarree. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 6 capsules (12 mg).

Kinderen vanaf 12 jaar

De startdosis is 2 capsules (4 mg), daarna 1 capsule (2 mg) na elke stoelgang met diarree. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 4 capsules (8 mg).

Kinderen jonger dan 12 jaar

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.8).

Voor kinderen van 2-12 jaar kunnen andere loperamide-geneesmiddelen met een andere farmaceutische vorm (bijv. drank) en een lagere sterkte geschikter zijn. Kinderen van 2-12 jaar mogen dit medicijn alleen innemen met een dokters recept. Kinderen jonger dan 2 jaar, zie rubriek 4.3.

De maximale behandelingsduur is 48 uur.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, dient loperamidehydrochloride met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden vanwege het verminderde 'first-pass'-metabolisme (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Loperamide HCl Grindeks capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt, met wat vloeistof. De capsules moeten niet worden gekauwd, vanwege de bittere smaak. De capsules kunnen op elk moment van de dag worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Loperamidehydrochloride mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar.
- Loperamidehydrochloride mag niet worden gebruikt als primaire therapie:
 - bij patiënten met acute dysenterie, die gepaard gaat met hoge koorts en bloed in de ontlasting
 - bij patiënten met acute ulceratieve colitis
 - bij patiënten met pseudomembraneuze colitis die geassocieerd is met het gebruik van breedpectrumantibiotica
 - bij patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen zoals *Salmonella*, *Shigella* en *Campylobacter*.

Loperamidehydrochloride mag niet worden gebruikt bij aandoeningen waarbij de remming van de peristaltiek schadelijk kan zijn (bijv. ileus, sub-ileus, megacolon, toxisch megacolon etc.). Het gebruik van loperamidehydrochloride moet onmiddellijk worden gestaakt als er constipatie, abdominale distensie of ileus optreedt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten het advies krijgen om onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van gevormde en ongewoon harde ontlasting of wanneer de patiënt geen stoelgang meer heeft tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

De behandeling is geen vervanging van een antibacteriële behandeling bij infectieuze diarree.

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

De behandeling van diarree met loperamidehydrochloride is alleen symptomatisch. Wanneer een onderliggende etiologie vastgesteld kan worden, dient zo mogelijk een specifieke behandeling te worden gegeven. De preventie of omkering van vocht- en elektrolytendepletie vormt de prioriteit bij acute diarree. In geval van dehydratie is toediening van geschikte vocht- en elektrolytenvervangings therapie de belangrijkste maatregel. Dit is met name belangrijk bij jonge kinderen en bij zwakke en oudere patiënten met acute diarree. In geval van dehydratie kan een patiënt duizelig worden en gaan braken. Een droge mond kan ook een teken van dehydratie zijn.

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met dit geneesmiddel, dienen met 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 toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, dient loperamidehydrochloride met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, vanwege het verminderde 'first-pass'-metabolisme.

Dit geneesmiddel moet met extra voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie, aangezien een relatieve overdosis kan leiden tot CZS-toxiciteit.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en torsade de pointes, zijn gemeld bij overdosering. Sommige gevallen hadden een fatale afloop (zie rubriek 4.9). Door overdosering kan een reeds bestaand brugadasyndroom tot uiting komen. Patiënten moeten de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet overschrijden.

Hulpstoffen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat elke capsule van Loperamide HCl Grindeks 95 mg lactose bevat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een substraat is van het P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 16 mg) met kinidine of ritonavir (die beide het P-glycoproteïne inhiberen), resulteerde in een 2- tot 3-voudige toename van de loperamideplasmaconcentratie. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met remmers van het P-glycoproteïne, als loperamide met de aanbevolen doseringen (2 tot 16 mg per dag) wordt toegediend, is onbekend.

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 4 mg) en itraconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, resulteerde in een 3- tot 4-voudige toename van de loperamideplasmaconcentratie. In hetzelfde onderzoek verhoogde gemfibrozil, een remmer van CYP2C8, de loperamideconcentratie met ongeveer een factor 2. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil deed de piekplasmaconcentratie van loperamide stijgen met een factor 4 en de totale plasma blootstelling met een factor 13. Deze stijgingen gingen niet gepaard met effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) zoals gemeten door psychomotorische tests (bijv. subjectieve sufheid en de 'Digit Symbol Substitution Test').

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 16 mg) en ketoconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, resulteerde in een 5-voudige toename van de loperamideplasmaconcentratie. 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 loperamidehydrochloride kunnen versterken en dat geneesmiddelen die de gastro-intestinale passage versnellen het effect ervan kunnen verminderen.

Loperamide kan een wisselwerking hebben met saquinavir, sint-janskruid en valeriaan.

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). Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van loperamidehydrochloride tijdens de zwangerschap vermijden, vooral in het eerste trimester.

Borstvoeding

Er kunnen kleine hoeveelheden loperamide in humane moedermelk terechtkomen. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten daarom hun arts raadplegen over het gebruik van dit geneesmiddel.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van loperamidehydrochloride op de vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dieronderzoeken duiden niet op enig effect van loperamidehydrochloride op de vruchtbaarheid bij therapeutische doses.

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

Loperamide HCl Grindeks heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, duizeligheid of slaperigheid kan voorkomen wanneer diarree wordt behandeld met loperamidehydrochloride. Daarom is het raadzaam om 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 loperamidehydrochloride werd beoordeeld bij 3076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 31 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken naar de behandeling van diarree.

Van deze patiënten werden 2755 patiënten behandeld voor acute diarree in 26 onderzoeken en 321 patiënten met chronische diarree werden behandeld in 5 onderzoeken.

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische onderzoeken met loperamidehydrochloride bij acute diarree waren: constipatie (2,7%), flatulentie (1,7%), hoofdpijn (1,2%) en misselijkheid (1,1%). De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische onderzoeken met patiënten met chronische diarree waren: flatulentie (2,8%), constipatie (2,2%), misselijkheid (1,2%) en duizeligheid (1,2%).

De frequentie categorieën zijn als volgt: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamidehydrochloride tijdens de klinische onderzoeken met volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar of in de postmarketingfase

Systeem/Orgaanklasse	Indicatie	
	Acute diarree (N=2755)	Postmarketingfase
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheidsreactie*		Zelden
Anafylactische reactie (incl. anafylactische shock)*		Zelden
Anafylactoïde reactie*		Zelden
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Vaak	
Duizeligheid	Soms	
Somnolentie*		Soms
Verlies van bewustzijn*		Zelden
Stupor*		Zelden
Verminderd bewustzijnsniveau*		Zelden

Systeem/Orgaanklasse	Indicatie	
	Acute diarree (N=2755)	Postmarketingfase
Hypertonie*		Zelden
Coördinatieafwijkingen*		Zelden
Oogaandoeningen		
Miose*		Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Acute pancreatitis		Niet bekend
Constipatie, misselijkheid, flatulentie	Vaak	
Buikpijn, abdominaal ongemak, droge mond	Soms	
Pijn in de bovenbuik, braken	Soms	
Abdominale distensie	Zelden	
Ileus* (incl. paralytische ileus)		Zelden
Megacolon* (incl. toxisch megacolon)		Zelden
Glossodynie*		Zelden
Huid-en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag	Soms	
Bulleuze eruptie* (incl. Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme)		Zelden
Angio-oedeem*		Zelden
Urticaria*		Zelden
Pruritus*		Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen		
Urineretentie*		Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Vermoeidheid*		Zelden

* Symptomen gemeld in de postmarketingsetting. Aangezien er in postmarketingmeldingen geen onderscheid werd gemaakt tussen de chronische en acute indicaties of tussen volwassenen en kinderen, wordt de frequentie geschat uit alle klinische onderzoeken met loperamidehydrochloride.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd beoordeeld bij 607 kinderen in de leeftijd van 10 dagen tot 13 jaar die deelnamen aan in totaal 13 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken naar de behandeling van acute diarree. Over het algemeen waren de bijwerkingen bij deze patiëntengroep vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken die werden gedaan met 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

In geval van overdosering (inclusief relatieve overdosering ten gevolge van hepatische disfunctie) kunnen er depressie van het CZS (stupor, afwijkingen in coördinatie, somnolentie, miose, musculaire hypertonie en respiratoire depressie), droge mond, abdominaal ongemak, misselijkheid, braken, constipatie, urineretentie en ileus optreden.

Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor de effecten op het CZS dan volwassenen.

Bij mensen die een overdosis loperamide hebben ingenomen (er zijn doses van 40 mg tot 792 mg gemeld), zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en/of andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen (waaronder torsade de pointes), 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.

Behandeling

In geval van overdosering moet ECG-controle op verlenging van het QT-interval worden gestart.

Als er CZS-symptomen van overdosering optreden, kan naloxon worden gegeven als antidotum. Omdat 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 gedurende ten minste 48 uur nauwlettend worden geobserveerd om mogelijke depressie van het CZS te kunnen ontdekken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipropulsiva; ATC-code: A07DA03

Werkingsmechanisme

Loperamide bindt aan de opiaatreceptor in de darmwand. Daardoor remt loperamide de vrijgifte van acetylcholine en prostaglandinen 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. Loperamide verhoogt ook de tonus van de anale sfincter en reduceert daardoor fecale 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

De meeste opgenomen loperamide wordt geabsorbeerd door de darm, maar als gevolg van het significante first-passmetabolisme bedraagt de systemische biobeschikbaarheid slechts ongeveer 0,3%.

Distributie

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

Biotransformatie

Loperamide wordt bijna volledig geëxtraheerd en gemetaboliseerd door de lever waar het wordt geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylering is de belangrijkste metabole route voor loperamide en wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4 en CYP2C8. Als gevolg van dit zeer hoge first-pass-effect, blijven de plasmaconcentraties van onveranderd geneesmiddel extreem laag.

Eliminatie

De halfwaardetijd van loperamide bij de mens is ongeveer 11 uur met een bereik van 9-14 uur. Uitscheiding van onveranderde loperamide en zijn metabolieten vindt voornamelijk plaats via de feces.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten. Er wordt verwacht dat de farmacokinetiek van loperamide en de interacties met andere geneesmiddelen in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-klinische effecten werden alleen waargenomen bij blootstellingen die de maximale humane blootstelling significant overschrijden, wat duidt op lage klinische relevantie. Acute en chronische studies uitgevoerd met loperamide tonen geen relevante toxiciteit aan.

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

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

Loperamide had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten bij orale toediening vóór het paren in doses tot ongeveer 40 mg/kg. In onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit werden geen relevante effecten op de vruchtbaarheid, de embryofetale ontwikkeling en de lactatie waargenomen na toediening van voor het moederdier niet-toxische doses. Er werd niets waargenomen dat duidde op teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E572)

Capsule-omhulling:

Gelatine (E441)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Briljantblauw FCF (E133)

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

Verpakkingsgrootten: 6, 8, 10, 12, 16, 18 of 20 capsules in PVC/Alu blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letland

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.com

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

RVG 129202

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 22 november 2024