

MAE Holding B.V.
Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeremmende capsules
RVG 131155=14220



Module I Algemene gegevens
1.3.1 SPC
Datum: 03-2023

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeremmende capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeremmende capsules bevat 2 mg loperamidehydrochloride per capsule.

Hulpstoffen: 112 mg lactose per capsule, zonnegeel FCF (E110).
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.
Donkergroene/grijze capsules met de inscriptie "loperamide HCl 2", gevuld met een wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van acute of chronische diarree, wanneer geen effectieve causale therapie mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen van 8 tot 17 jaar

Acute diarree: de begindosis is 2 capsules (4 mg) voor volwassenen en 1 capsule (2 mg) voor kinderen. Daarna 1 capsule (2 mg) na elke daaropvolgende losse stoelgang.

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



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

Kinderen van 2 tot en met 7 jaar

De capsules zijn niet geschikt voor kinderen van 2 tot en met 7 jaar. Zij moeten bijvoorbeeld een drank met loperamide gebruiken om de juiste (lagere) dosis te kunnen innemen.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Loperamide mag niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 2 jaar.

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. Loperamide dient echter toch met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, gelet op het verminderde first-passmetabolisme (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

De capsules moeten met een vloeistof ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Kinderen jonger dan 2 jaar.

Als primaire therapie bij:

- acute dysenterie, die wordt gekenmerkt door bloed in de ontlasting en hoge koorts.
- patiënten met acute ulceratieve colitis.
- patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen zoals Salmonella, Shigella en Campylobacter.
- patiënten met pseudomembraneuze colitis die geassocieerd is met het gebruik van breed-spectrum antibiotica.

Indien remming van de peristaltiek beslist vermeden moet worden in verband met het mogelijke risico op significante sequelae, zoals subileus, megacolon, toxisch megacolon. 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 loperamide 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 elektrolytvervangings therapie (ORS) is dan de belangrijkste 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 belangrijkste maatregel. Loperamide moet aan kinderen van 2 tot en met 7 jaar uitsluitend worden gegeven op medisch voorschrift of onder medisch toezicht. Hierbij dient men terughoudend te zijn en voorzichtig te doseren.

Aidspatiënten die voor diarree behandeld worden met loperamide 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 loperamide, zijn enkele gevallen gemeld van toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, moet loperamide echter toch met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, gelet op het verminderde first-passmetabolisme. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie, aangezien een relatieve overdosering kan plaatsvinden met als gevolg centrale zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit. Gelet op het hoge first-pass-metabolisme van loperamide, dient bij toediening aan patiënten met hepatische dysfunctie nauwgezet te worden gelet op bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel.

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.

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

Zodra de ontlasting vaster wordt of zodra er langer dan 12 uur geen ontlasting meer wordt waargenomen, dient men het innemen van loperamide te stoppen. Loperamide moet nooit langer dan 14 dagen worden gebruikt, zonder een arts te raadplegen.



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

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

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

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

Dit geneesmiddel 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

Niet-klinische data toonden aan dat loperamide een P-glycoproteïnesubstraat is. In klinische studies leidde gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg in een dosis) met kinidine of ritonavir, beide P-glycoproteïneremmers, tot een twee- of drievoudige verhoging van de loperamide-plasmaspiegels. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met P-glycoproteïneremmers, als loperamide wordt toegediend in de aanbevolen dosering (2 mg tot 16 mg maximale dagelijkse dosering), is niet bekend.

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 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 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

Gegevens over het gebruik tijdens een beperkt aantal zwangerschappen laten geen negatieve/schadelijke effecten zien van loperamide op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. 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 loperamide 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 loperamide. Daarom is het aangeraden om voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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 volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeremmende capsules.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

MAE Holding B.V.
Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeremmende capsules

RVG 131155=14220



Module I Algemene gegevens

1.3.1 SPC

Datum: 03-2023

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Tabel 1: Bijwerkingen gerapporteerd bij het gebruik van loperamide HCl uit klinische onderzoeken bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar en post-marketing ervaring. Het proces voor de bepaling van de bijwerkingen gemeld post-marketing maakte geen verschil tussen de chronische en acute indicaties of tussen volwassenen en kinderen.

Systeem/orgaanklasse <i>Frequentie</i>	Indicatie		
	Acute diarree (bijwerkingen uit klinische onderzoeken, N=2755)	Chronische diarree (bijwerkingen uit klinische onderzoeken, N=312)	Acute en chronische diarree (bijwerkingen uit post-marketing ervaring)
Imuunsysteemaandoeningen			
<i>Onbekend</i>			Overgevoeligheidsreactie Anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) Anafylactoïde reactie
Zenuwstelselaandoeningen			
<i>Vaak</i>	Hoofdpijn	Duizeligheid	
<i>Soms</i>	Duizeligheid	Hoofdpijn	
<i>Zeer zelden</i>			
<i>Niet bekend</i>			Slaperigheid Verlies van bewustzijn Stupor Verzwakt bewustzijn Hypertonie Coördinatieafwijkingen
Oogaandoeningen			
<i>Niet bekend</i>			Miosis
Maagdarmsstelselaandoeningen			
<i>Vaak</i>	Constipatie Misselijkheid	Constipatie Misselijkheid	



	Winderigheid	Winderigheid	
<i>Soms</i>	Buikpijn Abdominaal ongemak Droge mond Pijn in de bovenbuik Braken	Buikpijn Abdominaal ongemak Droge mond Dyspepsie	
<i>Zelden</i>	Opgezette buik Smaakstoornissen	Smaakstoornissen	Smaakstoornissen
<i>Niet bekend</i>			Ileus (ook paralytische ileus) Megacolon (ook toxisch megacolon) Glossodynie Acute pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			
<i>Soms</i>	Huiduitslag		
<i>Niet bekend</i>			Bulleuze eruptie (ook Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) Angio-oedeem Netelroos Jeuk
Nier- en urinewegaandoeningen			
<i>Niet bekend</i>			Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
<i>Niet bekend</i>			Vermoeidheid

Pediatrische patiënten

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 bijwerkingenprofiel 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 dysfunctie) kan er depressie van het centrale zenuwstelsel (stupor, afwijkingen in de coördinatie, somnolentie, miosis, musculaire hypertonie, respiratoire depressie), urineretentie en ileus optreden. Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor 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.

Behandeling

Indien symptomen van overdosering voorkomen, kan naloxon worden gegeven als antidotum (volwassenen: 0,4 - 0,8 mg i.v. zo nodig na enkele minuten herhalen tot maximaal 4 - 10 mg, kinderen: 0,01 mg/kg lichaamsgewicht maximaal 4 mg). 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 ten minste 48 uur om mogelijke depressie van het centrale zenuwstelsel te kunnen ontdekken.

Om de absorptie tegen te gaan c.q. te verminderen kan men de patiënt laten braken of de maag spoelen en daarna geactiveerde kool en magnesiumsulfaat toedienen. Bij ademhalingsdepressie zo nodig beademen. Andere symptomen dienen als zodanig met een geschikte methode te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antipropulsiva, ATC code: A07DA03

Loperamide is een specifiek op de darmwand werkend antidiarrhoicum.

Loperamide 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 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-pass metabolisme bereikt loperamide nauwelijks de systemische circulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Loperamide wordt gemakkelijk geabsorbeerd vanuit de darm.

Distributie

Studies over het de distributie bij de rat laten een hoge affiniteit zien voor de darmwand, met een voorkeur voor binding aan de receptoren van de longitudinale spierlaag.

Biotransformatie

Na absorptie wordt loperamide bijna geheel geëxtraheerd en gemetaboliseerd door de lever waar het geconjugeerd wordt. Eliminatie gebeurt voornamelijk door oxidatieve N-demethylatie, de belangrijkste metabolismestap van loperamide.

Eliminatie

Na conjugatie wordt loperamide uitgescheiden via het gal. Uitscheiding van onveranderde loperamide en zijn metabolieten vindt voornamelijk plaats via de feces.

De halfwaardetijd van loperamide bij de mens is ongeveer 11 uur met een spreiding van 9 tot 14 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

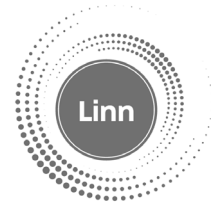
Niet-klinische in vitro en in vivo beoordeling van loperamide wijst niet op significante cardiale elektrofysiologische effecten binnen het therapeutisch relevante concentratiebereik en bij significante veelvoudigen van dit bereik (maximaal 47-voud). Echter, bij een overdosis met extreem hoge concentraties (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

MAE Holding B.V.
Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeremmende capsules

RVG 131155=14220



Module I Algemene gegevens

1.3.1 SPC

Datum: 03-2023

Capsule-inhoud

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij) (E551)

Magnesiumstearaat (E572).

Capsulewand

Titaandioxide (E171)

Patentblauw (E131)

Zonnegeel FCF (E110)

Zwart ijzeroxide (E172)

Gelatine (E441).

Witte inkt bevat o.a.:

Titaandioxide (E171)

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

Natrium hydroxide (E524)

Povidon (E1201)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Deze houdbaarheid geldt ook als de pot of tablettencontainer is geopend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige HDPE pot met verzegelde PP schroefdop à 100 stuks.

Stripverpakking (PVC/Al) à 10, 20 stuks.

EAV-verpakking (PVC/Al) à 50 stuks.

Kindveilige PP tablettencontainer à 20 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

MAE Holding B.V.
Loperamide HCl Linn 2 mg diarreeeremmende capsules
RVG 131155=14220



Module I Algemene gegevens
1.3.1 SPC
Datum: 03-2023

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

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

MAE Holding B.V.
Stationsweg 4
5211 TW 's-Hertogenbosch
Nederland

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

RVG 131155=14220

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST