

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imodium 2 mg harde capsules
Imodium Instant 2 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imodium harde capsules:

Een capsule bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: elke capsule bevat 127 mg lactosemonohydraat.

Imodium Instant orodispergeerbare tabletten:

Een orodispergeerbare tablet bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 0,75 mg aspartaam (E 951), overeenkomend met 0,42 mg fenylalanine, 0,00003 mg ethanol en 0,00066 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule: wit poeder in een groen/donkergrijze capsule.

Orodispergeerbare tablet: witte tot gebroken witte, ronde, gevriesdroogde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De symptomatische behandeling van acute diarree, inbegrepen periodes van acute diarree bij volwassenen vanaf 18 jaar met prikkelbaredarmsyndroom en voorafgaand gediagnosticeerd door een arts.
- De symptomatische behandeling van chronische diarree van diverse oorsprong.
- Imodium 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.

Imodium is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Imodium 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 boven de 18 jaar (capsules, orodispergeerbare tabletten)

Periodes van acute diarree geassocieerd met prikkelbare darmsyndroom:

De dosis bedraagt 2 capsules of 2 orodispergeerbare tabletten per dag (4 mg) na elke losse stoelgang, of zoals door de arts voorgeschreven. De maximale dagdosis mag 8 capsules of 8 orodispergeerbare tabletten (16 mg) niet overschrijden.

Volwassenen en kinderen boven de 6 jaar (capsules, orodispergeerbare tabletten)

Orodispergeerbare tabletten: Imodium Instant orodispergeerbare tabletten zijn snel oplosbare tabletten, die op de tong in enkele seconden tijd oplossen en met het speeksel worden doorgeslikt. Zij kunnen worden ingenomen zonder vloeistof.

Harde capsules: de capsules moeten met een vloeistof ingenomen worden.

Acute diarree:

De aanvangsdosis bedraagt 2 capsules of 2 orodispergeerbare tabletten voor volwassenen (4 mg) en 1 capsule of 1 orodispergeerbare tablet voor kinderen (2 mg). Vervolgens 1 capsule of 1 orodispergeerbare tablet na elke daaropvolgende losse stoelgang (2 mg).

Chronische diarree en anale incontinentie:

De aanvangsdosis bedraagt 2 capsules of 2 orodispergeerbare tabletten per dag voor volwassenen (4 mg) en 1 capsule of 1 orodispergeerbare tablet per dag voor kinderen (2 mg). 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 of 1 tot 6 orodispergeerbare tabletten per dag (2 mg – 12 mg).

Zowel bij acute als bij chronische diarree mag de totale dosis bij volwassenen 8 capsules of 8 orodispergeerbare tabletten per dag niet overschrijden (16 mg). Bij kinderen is de maximale dagdosis 3 capsules of 3 orodispergeerbare tabletten per 20 kg lichaamsgewicht (0,3 mg/kg/dag). Hierbij dient men er tevens op te letten dat men nooit meer dan 8 capsules of 8 orodispergeerbare tabletten per dag toedient.

Kinderen van 2 tot 6 jaar

De orodispergeerbare tabletten en capsules mogen niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Kinderen onder 2 jaar

Imodium mag niet gebruikt worden bij kinderen onder 2 jaar.

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 vereist voor ouderen.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde functie van de lever

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Imodium 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

Imodium mag niet worden gebruikt:

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij kinderen onder de 2 jaar;
- Imodium Instant orodispergeerbare tabletten en capsules zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Imodium mag niet worden gebruikt als primaire therapie:

- bij patiënten met acute dysenterie, die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van bloed in de stoelgang en hoge koorts;
- bij patiënten met acute ulceratieve colitis;
- bij patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen, met inbegrip van Salmonella, Shigella en Campylobacter;
- bij patiënten met pseudo-membraneuze colitis geassocieerd met de toediening van breed-spectrumantibiotica;

Over het algemeen mag Imodium 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. Gebruik van Imodium moet onmiddellijk gestaakt worden wanneer zich constipatie, abdominale distensie of tekenen van ileus voordoen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Imodium moet buiten het bereik van kinderen worden bewaard en mag niet aan kinderen van 2 tot 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 Imodium worden stopgezet en wordt de patiënt geadviseerd contact op te nemen met de behandelende arts.

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met Imodium moeten de therapie stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Er zijn geïsoleerde rapporteringen van constipatie met een verhoogd risico voor toxisch megacolon bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen die behandeld werden met loperamide HCl.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met leverinsufficiëntie, moet Imodium voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten vanwege het verminderde 'first-pass' metabolisme. Patiënten met een leverdisfunctie worden het best nauwkeurig geobserveerd voor tekenen die wijzen op centraal zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit.

Als patiënten dit geneesmiddel nemen voor de symptomatische behandeling van episoden van acute diarree geassocieerd met het prikkelbaredarmsyndroom, moeten zij de volgende bijkomende bijzondere waarschuwingen in acht nemen:

- Patiënten mogen Imodium alleen nemen om de symptomen van het prikkelbaredarmsyndroom onder controle te houden als de diagnose van het prikkelbaredarmsyndroom werd gesteld door een arts.
- Patiënten dienen een arts te raadplegen voorafgaand aan het gebruik

- indien zij 40 jaar of ouder zijn, en de symptomen van het prikkelbaredarmsyndroom zich vroeger niet hebben voorgedaan;
- indien zij 40 jaar of ouder zijn, en het huidige patroon van de symptomen anders is dan het voorgaande patroon van symptomen;
- als ze lijden aan een ernstige constipatie of als ze gewichtsverlies hebben ervaren.

Patiënten moeten hun arts raadplegen als de symptomen verergeren, indien er nieuwe symptomen optreden, als het patroon van symptomen verandert of als de herhaalde episoden van diarree langer duren dan twee weken.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en QRS-complex verlenging en/of ernstige ventrikel aritmieën inclusief 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.

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

Imodium harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Imodium Instant bevat aspartaam, natrium, ethanol en benzylalcohol.

- aspartaam: Dit middel bevat 0,75 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet.

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.

- ethanol: Dit middel bevat 0,00003 mg alcohol (ethanol) per tablet. De hoeveelheid per tablet in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier en 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt

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

- benzylalcohol: Dit middel bevat 0,00066 mg benzylalcohol in elke tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose). Vraag uw arts of apotheker om advies als u een leveraandoening of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

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, 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

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 geanticipeerde 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 Imodium 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 Imodium. 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 loperamide HCl werd geëvalueerd bij 3.076 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 31 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamide HCl werd gebruikt voor de behandeling van diarree. Hiervan gingen 26 studies om acute diarree (N=2.755) en 5 studies om chronische diarree (N=321).

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies met loperamide HCl 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 HCl 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 ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	Indicatie		
	Acute diarree (N=2.755)	Chronische diarree (N=321)	Acute + chronische diarree en post-marketing ervaring
Immuunsysteemaandoeningen Overgevoeligheidsreactie ^a , anafylactische reactie (inclusief anafylactische shock) ^a , anafylactoïde reactie ^a			Zelden
Zenuwstelselaandoeningen Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid ^a Verlies van bewustzijn ^a , stupor ^a , verzwakt bewustzijnsniveau ^a , hypertonie ^a , coördinatieafwijkingen ^a	Vaak Soms	Soms Vaak	Vaak Vaak 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,c} Opgezette buik Acute pancreatitis	Vaak Soms Soms Zelden	Vaak Soms Soms	Vaak Soms Soms Zelden Zelden Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen Huiduitslag Bulleuze eruptie ^a (ook Stevens-Johnson-syndroom, 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 HCl. 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 HCl gecombineerd, ook studies bij kinderen ≤ 12 jaar (N=3.683).

^b Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

^c Alleen gemeld voor de orodispergeerbare tablet.

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid van loperamide HCl 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 HCl 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 HCl 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (www.eenbijwerkingmelden.be; adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Symptomen

In geval van overdosering (ook bij relatieve overdosering ten gevolge van leverinsufficiëntie) kan een depressie van het CZS optreden. De symptomen die men dan kan aantreffen, zijn: stupor, coördinatiestoornissen, slaperigheid, miosis, spierhypertonie en ademhalingsdepressie. Overdosering kan urineretentie en een ileusachtig syndroom veroorzaken. Kinderen, bij wie de bloed-hersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gemakkelijker een depressie van het centraal zenuwstelsel ontwikkelen dan volwassenen.

Bij mensen die een overdosis loperamide hebben ingenomen, zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval en QRS-complex verlenging en/of ernstige ventriculaire ritmestoornissen inclusief torsade de pointes, 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 ontwenningsverschijnselen waargenomen bij personen die loperamide hebben misbruikt, verkeerd hebben gebruikt of bewust bovenmatig grote doses hebben ingenomen.

Behandeling

In het geval van overdosering moet EKG monitoring worden opgestart om verlenging van het QT interval te detecteren.

Als CZS 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 CZS kan worden vastgesteld.

Indien er geen resultaat bereikt wordt, gaat het niet om een morfinomimetisch effect.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: motiliteitsremmende middelen, ATC-code: A07DA03

Imodium is een krachtig, lang werkend antidiarrheticum.

Loperamide vertoont een hoge affiniteit voor de μ -opiatreceptoren van de darmwand. Op die receptoren werkt Imodium als een agonist, die verplaatsbaar is door de antagonist naloxon. Loperamide 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 dringt vrijwel niet door de bloed-hersenbarrière. De drempel van de centrale werking ligt ver boven de dosering die een maximaal effect tegen diarree uitoefent. Imodium verhoogt ook de tonus van de anale sfincter, waardoor de incontinentieneiging verdwijnt of na anorectale chirurgie sterk kan verbeteren.

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 slechts ongeveer 0,3%. De verschillende toedieningsvormen van loperamide HCl (harde en zachte capsule, al of niet omhulde tablet, kauw- en orodispergeerbare tablet, orale oplossing) zijn bio-equivalent in termen van snelheid en mate van loperamideabsorptie.

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-demethylatie 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 patiënten

Er werden geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij pediatrie patiënten. 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

Chronische toxiciteitstudies uitgevoerd met loperamide tot 12 maanden bij honden en tot 18 maanden bij ratten hebben geen ander toxisch effect getoond dan een klein gewichtsverlies en enige vermindering in de gewichtstoename en voedselconsumptie bij respectievelijke dagelijkse dosissen tot 5 mg/kg/dag [8 keer de maximale dosis voor menselijk gebruik (*Maximum Human Use Level*, MHUL, 16 mg/50 kg/dag)] en 40 mg/kg/dag (20 keer de MHUL), gebaseerd op lichaamsoppervlak-dosis vergelijkingen (mg/m^2). De dosissen waarbij geen bijwerkingen waargenomen werden (*No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) waren in deze studies respectievelijk 0,3 mg/kg/dag (~0,5 keer MHUL) en 2,5 mg/kg/dag (~1,3 keer MHUL) bij honden en ratten.

Er was geen carcinogeen potentieel. Resultaten van *in vivo* en *in vitro* studies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is.

In voortplantingsstudies bij drachtige en lacterende ratten resulteerden zeer hoge dosissen loperamide (40 mg/kg/dag – 20 keer MHUL) in toxiciteit bij de moeder, een verminderde vruchtbaarheid en een verminderde overlevingskans van de foetussen/pups. Lagere NOAEL dosissen (≥ 10 mg/kg – 5 keer MHUL) hadden geen effect op de gezondheid van de moeder of foetus en hadden geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling.

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

Harde capsules

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, talk, magnesiumstearaat.

De capsulewand bevat: gelatine, geel en zwart ijzeroxide (E 172), indigotine (E 132), erythrosine (E 127) en titaniumdioxide.

Orodispergeerbare tabletten

Gelatine, mannitol (E 421), aspartaam (E 951), muntsmaakstof (bevat ethanol en benzylalcohol), natriumbicarbonaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

Harde capsules, orodispergeerbare tabletten: 5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Harde capsules

Bewaren beneden 25°C.

Orodispergeerbare tabletten

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Als de tabletten gekrompen zijn, mag u ze niet meer gebruiken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Harde capsules

Doos met 20, 60 of 200 (voornamelijk voor gebruik in ziekenhuizen) grijsgroene capsules in blisterverpakking.

Orodispergeerbare tabletten

Imodium Instant orodispergeerbare tabletten zijn witte, ronde tabletten verpakt in een blisterverpakking van 10 tabletten.

Een verpakking bevat 2 of 6 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

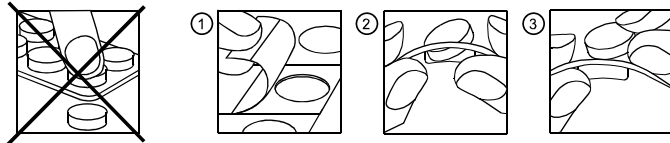
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Imodium capsules en Imodium Instant orodispergeerbare tabletten zijn niet op medisch voorschrift.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Orodispergeerbare tabletten

Daar de Imodium Instant orodispergeerbare tabletten breekbaar zijn, kunnen ze niet doorheen de folie worden gedrukt. Dit zou de tablet verpulveren. Handel als volgt om de tabletten uit de blisterverpakking te nemen:



1. Trek de rand van de folie omhoog en trek de folie volledig weg.
2. Druk de tablet voorzichtig omhoog (zonder de tablet aan te raken).
3. Neem de tablet uit de blisterverpakking.

De Imodium Instant orodispergeerbare tablet moet op de tong gelegd worden. De tablet lost dan op en wordt vervolgens doorslikt met het speeksel. Er moet geen vloeistof worden ingenomen.

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

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

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

Harde capsules: BE001215
Orodispergeerbare tabletten: BE181422

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Harde capsules: 4 mei 1973
Orodispergeerbare tabletten: 1 april 1997

Datum van laatste verlenging:
Harde capsules: 22 februari 2008
Orodispergeerbare tabletten: 22 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst : 04/2023

Goedkeuringsdatum: 08/2023

V20.0_b19.0