

Loperamid-CT akut 2 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid-CT akut 2 mg Hartkapseln

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapseln mit grünem Oberteil und grauem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhoen für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren, sofern keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamid darf nur unter ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zu Beginn der Behandlung von akuten Durchfällen 2 Hartkapseln **Loperamid-CT akut 2 mg** (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Hartkapsel **Loperamid-CT akut 2 mg** (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 6 Hartkapseln **Loperamid-CT akut 2 mg** (entsprechend 12 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Kinder ab 12 Jahre

Zu Beginn der Behandlung von akuten Durchfällen und nach jedem ungeformten Stuhl 1 Hartkapsel **Loperamid-CT akut 2 mg** (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Hartkapseln **Loperamid-CT akut 2 mg** (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Kinder unter 12 Jahre

Loperamid-CT akut 2 mg ist für Kinder unter 12 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür stehen nach ärztlicher Verordnung andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Da der Hauptanteil des Wirkstoffs metabolisiert und die Metaboliten bzw. der unveränderte Wirkstoff mit den Fäzes ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit beeinträchti-

ter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, sollte Loperamid wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Die Hartkapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Anwendung von **Loperamid-CT akut 2 mg** beträgt höchstens 2 Tage.

Wenn der Durchfall nach 2 Tagen Behandlung mit **Loperamid-CT akut 2 mg** weiterhin besteht, muss **Loperamid-CT akut 2 mg** abgesetzt und ein Arzt aufgesucht werden. Gegebenenfalls ist eine weiterführende Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

Hinweise:

Die empfohlene Dosierung und die Anwendungsdauer von 2 Tagen dürfen nicht überschritten werden, weil schwere Verstopfungen auftreten können.

Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamid darf nur unter ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder unter 12 Jahren (Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamid behandelt werden. Kinder zwischen 2 und 12 Jahren dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Loperamid behandelt werden.)
- Zustände, bei denen eine Verlangsamung der Darmtätigkeit wegen möglicher Risiken von Folgeerscheinungen zu vermeiden ist. Diese schließen Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon ein. Loperamid muss sofort abgesetzt werden, wenn Obstipation, ein aufgetriebener Leib oder Ileus auftreten.
- Durchfälle, die mit Fieber und/oder blutigem Stuhl einhergehen
- Durchfälle, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse [Antibiotika-assoziierte] Colitis)
- bakterielle Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger (z. B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird
- chronische Durchfallerkrankungen (Chronische Diarrhoen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Loperamid behandelt werden.)
- akuter Schub einer Colitis ulcerosa.

Loperamid-CT akut 2 mg darf nur nach ärztlicher Verordnung angewendet werden, wenn eine Lebererkrankung besteht oder durchgemacht wurde, weil bei schweren Lebererkrankungen der Abbau von Loperamid verzögert sein kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamid ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zugrunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, sollte, wenn möglich, eine spezifische Behandlung der Ursache vorgenommen werden.

Bei Durchfall kann es zu großen Flüssigkeits- und Salzverlusten kommen. Deshalb muss als wichtigste Behandlungsmaßnahme bei Durchfall auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten geachtet werden. Dies gilt insbesondere für Kinder.

Den Patienten sollte geraten werden, Loperamid abzusetzen und ihren Arzt zu informieren, wenn bei akutem Durchfall innerhalb von 48 Stunden keine Besserung auftritt.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamid erhalten, sollte die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgetriebenen Leibes gestoppt werden. Es liegen Einzelberichte zu Verstopfung mit einem erhöhten Risiko für ein toxisches Megacolon bei AIDS-Patienten vor. Diese litten unter einer durch virale und bakterielle Erreger verursachten infektiösen Colitis und wurden mit Loperamid behandelt.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, sollte Loperamid wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. Patienten mit Leberdysfunktion sollten engmaschig auf Anzeichen einer ZNS-Toxizität überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Loperamid-CT akut 2 mg** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Loperamid ein Substrat des P-Glykoproteins ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (16 mg als Einzeldosis) und Chinidin oder Ritonavir, die beide P-Glykoprotein-Inhibitoren sind, resultierte in einem 2- bis 3-fachen Anstieg der Plasmakonzentration von Loperamid. Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Interaktion von Loperamid mit P-Glykoprotein-Inhibitoren bei den empfohlenen Dosierungen ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (4 mg als Einzeldosis) und Itraconazol, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 3- bis 4-fachen Anstieg der Loperamid-Plasmakonzentrationen. In der gleichen Studie erhöhte der CYP2C8-Inhibitor Gemfibrozil die Loperamidkonzentrationen um annähernd das 2-fache. Die Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil resultierte in einem 4-fachen Anstieg der Spitzenplasmakonzentrationen von Loperamid und einem 13-fachen Anstieg der Gesamtverfügbarkeit im Plasma. Wie durch psychomotorische Tests

Loperamid-CT akut 2 mg Hartkapseln

(z. B. subjektive Schläfrigkeit und Digit Symbol Substitution Test) ermittelt wurde, hatten die erhöhten Plasmakonzentrationen keine Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS).

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (16 mg als Einzeldosis) und Ketocozol, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 5-fachen Anstieg der Loperamid-Plasmakonzentrationen. Wie durch Pupillometrie ermittelt, war dieser Anstieg nicht mit erhöhten pharmakodynamischen Effekten assoziiert.

Die gleichzeitige Behandlung mit oralem Desmopressin resultierte in einem 3-fachen Anstieg der Desmopressin-Plasmakonzentrationen, vermutlich aufgrund der langsameren gastrointestinalen Motilität.

Bei Arzneimitteln mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass sie die Wirkung von Loperamid potenzieren und bei Arzneimitteln, die die gastrointestinale Passage beschleunigen, dass sie die Wirkung reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen an ca. 800 schwangeren Frauen ergaben bisher keine eindeutigen Hinweise auf ein teratogenes Potential von Loperamid. Ein schwaches Signal für Hypospadien aus dem schwedischen Geburtsregister konnte von anderer Seite bisher nicht bestätigt werden.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Loperamid sollte daher in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Loperamid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Loperamid in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Durchfällen und/oder als Nebenwirkung von Loperamid kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit kommen. Daher ist im Straßenverkehr und bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamid wurde an 3076 Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamid zur Behandlung von Diarrhoe teilnahmen, evaluiert. In 26 dieser Studien wurde akute Diarrhoe ($n = 2755$) und in 5 Studien chronische Diarrhoe ($n = 321$) behandelt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d. h. Inzidenz $\geq 1\%$) in den klinischen Studien mit Loperamid bei akutem Durchfall waren Obstipation (2,7 %), Flatulenz (1,7 %), Kopfschmerzen (1,2 %) und Übelkeit (1,1 %). In den klinischen Studien zu chronischer

Diarrhoe waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d. h. Inzidenz $\geq 1\%$) Flatulenz (2,8 %), Obstipation (2,2 %), Übelkeit (1,1 %) und Schwindel (1,2 %).

Die in Tabelle 1 aufgeführten Angaben sind das Ergebnis von 3076 Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamid zur Behandlung von Diarrhoe teilnahmen. In 26 dieser Studien wurde akute Diarrhoe ($n = 2755$) und in 5 Studien chronische Diarrhoe ($n = 321$) behandelt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$; $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$; $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$
Sehr selten	$\leq 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden

Da im Beurteilungsprozess der nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nicht zwischen chronischer und akuter Indikation oder Erwachsenen und Kindern differenziert wurde, sind die Nebenwirkungen unabhängig von der Indikation und dem Alter der Patienten aufgeführt. Die nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind in Systemorganklassen geordnet und nach MedDRA kodiert.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktische Reaktion (einschließlich anaphylaktischem Schock), anaphylaktoide Reaktion.

Erkrankungen des Nervensystems

Somnolenz, Bewusstseinsverlust, Stupor, vermindertes Bewusstsein, erhöhter Muskeltonus, abnormale Koordination

Augenerkrankungen

Miosis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Ileus (einschließlich paralytischer Ileus), Megacolon (einschließlich toxisches Megacolon), Glossodynie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bullöse Eruption (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem, Urtikaria, Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Müdigkeit

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Loperamid wurde an 607 Patienten im Alter von 10 bis 13 Jahren in 13 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der akuten Diarrhoe mit Loperamid untersucht. Generell gesehen, war das Nebenwirkungsprofil dieser Patientenpopulation jenem von Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren in klinischen Studien ähnlich.

Einige unerwünschte Ereignisse, die während der klinischen Studien und nach Markteinführung von Loperamid berichtet wurden, sind häufig Symptome der zugrunde liegenden diarrhoischen Symptomatik (Bauchschmerzen/-beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Obstipation und Blähungen). Diese Symptome sind häufig schwer von den Nebenwirkungen des Arzneimittels zu unterscheiden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Loperamid bei Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren in klinischen Studien beobachtet wurden.

Systemorganklasse	Indikation	
	Akute Diarrhoe ($n = 2755$)	Chronische Diarrhoe ($n = 321$)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Schwindel	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Häufig	Häufig
Abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
Schmerzen im oberen Abdominaltrakt, Erbrechen	Gelegentlich	
Dyspepsie		Gelegentlich
Aufgeblähter Bauch	Selten	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	Gelegentlich	

Loperamid-CT akut 2 mg Hartkapseln

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle einer Überdosierung von Loperamid (einschließlich einer relativen Überdosierung aufgrund einer hepatischen Dysfunktion) können ZNS-Depression (Stupor, anormale Koordination, Somnolenz, Miosis, erhöhter Muskeltonus und Atemdepression), Verstopfung, Ileus und Harnretention auftreten. Kinder können für ZNS-Wirkungen empfindlicher sein als Erwachsene.

Behandlung

Der Opioidantagonist Naloxon kann versuchsweise als Antidot eingesetzt werden. Da Loperamid eine längere Wirkdauer als Naloxon (1–3 Stunden) hat, kann die wiederholte Gabe von Naloxon angezeigt sein. Der Patient sollte daher engmaschig über mindestens 48 Stunden überwacht werden, um ein mögliches (Wieder)auftreten von Überdosierungserscheinungen zu erkennen.

Um noch im Magen vorhandene Wirkstoffreste zu entfernen, kann gegebenenfalls eine Magenspülung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika, Motilitätshemmer
ATC-Code: A07DA03

Loperamid ist ein Piperidin-Derivat, das sowohl die Struktur von Haloperidol als auch die von Diphenoxylat beinhaltet. Es erhöht den Tonus im Darm, verhindert die propulsive Peristaltik und reduziert die Stuhleerungsfrequenz im Falle von Durchfällen. Loperamid ist ein Agonist an peripheren Opioid-Rezeptoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Loperamid wird hauptsächlich von der Darmwand aufgenommen, aber aufgrund seines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus liegt die systemische Bioverfügbarkeit nur bei etwa 0,3 %. Die Darreichungsformen mit Loperamid (Hartkapseln, Weichkapseln, Schmelztabletten und Tabletten) sind bioäquivalent im Bezug auf Absorptionsrate und -geschwindigkeit.

Verteilung

Verteilungsstudien an Ratten haben eine hohe Affinität zur Darmwand mit bevorzugter Rezeptorbindung in der Längsmuskelschicht gezeigt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95 %, hauptsächlich an Albumin. Nicht-klinische Daten zufolge ist Loperamid ein P-Glycoprotein-Substrat. Loperamid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Beim Menschen wird Loperamid aus dem Darm gut resorbiert, unterliegt aber einer fast vollständigen Extraktion und Metabolisierung durch die Leber, wo es konjugiert und über die Galle ausgeschieden wird. Die oxidative N-Demethylierung ist der wichtigste Abbauweg von Loperamid und wird hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2C8 herbeigeführt. Aufgrund des sehr hohen First-Pass-Effekts bleiben die Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffes extrem niedrig.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Loperamid liegt zwischen 9 und 14 Stunden, im Mittel ungefähr bei 11 Stunden. Unverändertes Loperamid und die Hauptmetaboliten werden hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Pädiatriepatienten durchgeführt. Man geht jedoch davon aus, dass die Pharmakokinetik und die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei dieser Patientenpopulation ähnlich sind wie bei erwachsenen Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Studien zur akuten Toxizität mit **Loperamid-CT akut 2 mg** zeigten keine spezifischen toxischen Effekte.

b) Chronische Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe von Loperamid von bis zu 12 Monaten bei Hunden und 18 Monaten bei Ratten zeigten keine anderen toxischen Effekte als Reduktion der Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme bei einer täglichen Dosis von 5 mg/kg. {entspricht 30faches Maximum Human Use Level (MHUL)} bzw. 40 mg/kg (entspricht 240faches MHUL). Die NTLEs (No Toxic Effect Levels) in diesen Studien lagen bei 1,25 mg/kg/Tag (8faches MHUL) bei Hunden bzw. 10 mg/kg/Tag (60faches MHUL) bei Ratten.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Ergebnisse von durchgeführten *in vivo* und *in vitro* Studien zeigten, dass Loperamid nicht genotoxisch ist. Es zeigte sich kein carcinogenes Potential.

d) Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei trächtigen und/oder laktierenden Ratten führten sehr hohe Dosierungen (40 mg/kg/Tag – 240faches MHUL) zu maternal-toxischen Effekten, zu einer Beeinträchtigung der Fertilität und des Überlebens des Fetus/Nachwuchses. Niedrigere Dosen hatten keine Effekte auf die maternale oder fetale Gesundheit sowie die peri- und postnatale Entwicklung.

Präklinische Effekte waren nur bei Expositionen, die die maximale Exposition beim Menschen deutlich überschreiten, zu beobachten. Dies deutet auf eine geringe klinische Relevanz hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Indigocarmin, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O, Eisen(III)-oxid, Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

49149.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt