

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imodium® akut
2 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
Kleine, grün-dunkelgraue Hartkapseln. Sie enthalten ein weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene, sofern keine kausale Therapie zur Verfügung steht.

Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamidhydrochlorid 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 Imodium akut (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Hartkapsel Imodium akut (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 6 Hartkapseln Imodium akut (entsprechend 12 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Jugendliche ab 12 Jahre

Zu Beginn der Behandlung von akuten Durchfällen und nach jedem ungeformten Stuhl

1 Hartkapsel Imodium akut (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Hartkapseln Imodium akut (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Kinder unter 12 Jahre

Imodium akut ist für Kinder unter 12 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür stehen nach ärztlicher Verordnung andere Darreichungsformen zur Verfügung.

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 beeinträchtigter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion
Obwohl keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, sollte Loperamid-

hydrochlorid 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 Imodium akut beträgt höchstens 2 Tage.

Wenn der Durchfall nach 2 Tagen Behandlung mit Imodium akut weiterhin besteht, werden die Patienten angehalten, einen Arzt aufzusuchen. Gegebenenfalls ist eine weiterführende Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

Hinweise

Für dieses apothekenpflichtige Arzneimittel wird den Patienten in der Gebrauchsinformation mitgeteilt, die empfohlene Dosierung und die Anwendungsdauer von 2 Tagen nicht zu überschreiten, da schwere Verstopfungen auftreten können.

Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamidhydrochlorid 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 des Arzneimittels.
- Kinder unter 12 Jahren. (Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamidhydrochlorid 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. Loperamidhydrochlorid 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 [antibiotikaassoziierte] Colitis).
- bakterielle Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger (z.B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird.
- chronische Durchfallerkrankungen. (Chronische Diarrhöen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Loperamidhydrochlorid behandelt werden.)
- akuter Schub einer Colitis ulcerosa.

Loperamidhydrochlorid darf nur nach ärztlicher Verordnung angewendet werden, wenn eine Lebererkrankung besteht oder durchgemacht wurde, weil eine schwere Lebererkrankung den Abbau von Loperamid verzögern kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamidhydrochlorid ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zugrunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, soll-

te, 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, Loperamidhydrochlorid abzusetzen und ihren Arzt zu informieren, wenn bei akutem Durchfall innerhalb von 48 Stunden keine Besserung auftritt.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamidhydrochlorid 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 Loperamidhydrochlorid behandelt.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, sollte Loperamidhydrochlorid 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 Imodium akut 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 (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 Ketoconazol, 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen an ca. 800 schwangeren Frauen ergaben bisher keine eindeutigen Hinweise auf ein teratogenes Potential von Loperamidhydrochlorid. 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).

Loperamidhydrochlorid sollte daher in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Loperamidhydrochlorid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Loperamidhydrochlorid 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 Loperamidhydrochlorid kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit kommen. Daher ist im Straßenverkehr und bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Jugendliche ≥ 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3076 Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren und Erwachsenen, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid zur Behandlung von Diarrhö teilnahmen, evaluiert. In 26 dieser Studien wurde akute

Diarrhö (n = 2755) und in 5 Studien chronische Diarrhö (n = 321) behandelt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d.h. Inzidenz $\geq 1\%$) in den klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid bei akutem Durchfall waren Obstipation (2,7%), Blähungen (1,7%), Kopfschmerzen (1,2%) und Übelkeit (1,1%). In den klinischen Studien zu chronischer Diarrhö waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d.h. Inzidenz $\geq 1\%$) Blähungen (2,8%), Obstipation (2,2%), Übelkeit (1,2%) und Schwindel (1,2%).

In der Tabelle auf Seite 3 sind die Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien und auch die Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

Pädiatrische Population

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

Hinweis

Einige unerwünschte Ereignisse, die während der klinischen Studien und nach Markteinführung von Loperamidhydrochlorid berichtet wurden, sind häufig Symptome der zu Grunde liegenden diarrhöischen 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-Verhältnisses 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 Loperamidhydrochlorid (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 empfänglicher 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: Antidiarrhoikum, Motilitätshemmer
 ATC Code: A07DA03

Loperamid bindet an Opiatrezeptoren in der Darmwand, verhindert dadurch die Freisetzung von Acetylcholin und Prostaglandinen und reduziert so die propulsive Peristaltik und verlängert die intestinale Transitzeit. Loperamid erhöht den Analsphinktertonus und reduziert dadurch Inkontinenz und Stuhldrang.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Loperamid wird hauptsächlich von der Darmwand aufgenommen, aber auf Grund seines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die systemische Bioverfügbarkeit nur bei etwa 0,3%. Die Darreichungsformen mit Loperamidhydrochlorid (Hartkapseln, Weichkapseln, Schmelztabletten und Tabletten) sind bioäquivalent in 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-klinischen Daten zufolge ist Loperamid ein P-Glycoprotein-Substrat.

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.

Pädiatriepatienten

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Pädiatriepatienten durchgeführt. Man geht jedoch davon aus, dass die Phar-

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen geordnet	Akute Diarrhö (n = 2755)	Chronische Diarrhö (n = 321)	Akute und chronische Diarrhö und Erfahrungen nach Markteinführung
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeitsreaktionen ^a , anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock) ^a , anaphylaktoide Reaktionen ^a			Selten
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Schwindel	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Schläfrigkeit ^a			Gelegentlich
Bewusstlosigkeit ^a , Stupor ^a , Bewusstseinsstrübung ^a , erhöhter Muskeltonus ^a , Koordinationsstörungen ^a			Selten
Erkrankungen des Auges			
Miosis ^a			Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Häufig	Häufig	Häufig
Abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Schmerzen im oberen Abdominaltrakt, Erbrechen	Gelegentlich		Gelegentlich
Dyspepsie		Gelegentlich	Gelegentlich
Ileus ^a (einschließlich paralytischem Ileus), Megacolon ^a (einschließlich toxisches Megacolon ^b)			Selten
Aufgeblähter Bauch	Selten		Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautauschlag	Gelegentlich		Gelegentlich
Bullöse Reaktionen ^a (einschließlich Stevens-Johnson Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem ^a , Urticaria ^a , Pruritus ^a			Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Harnretention ^a			Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue ^a			Selten

^a: Einschluss dieser Nebenwirkung basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung von Loperamidhydrochlorid. Da die Auswertung der Nebenwirkungen nicht zwischen Anwendung bei akutem und chronischem Durchfall oder zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheidet, wurden die Häufigkeiten aus allen klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid kombiniert, einschließlich derer bei Kindern ≤ 12 Jahren (N = 3683).

^b: Siehe Abschnitt 4.4.

Bei Nebenwirkungen aus klinischen Studien ohne Häufigkeitsangaben wurde die Nebenwirkung entweder nicht beobachtet oder nicht als Nebenwirkung für diese Indikation angesehen.

makokinetik und die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei dieser Patientenpopulation ähnlich sind wie bei erwachsenen Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 dem 30fachen Maximum Human Use Level (MHUL)] bzw. 40 mg/kg (entspricht 240faches MHUL). Die NTEs (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. Ergebnisse von durchgeführten in vivo und in vitro Studien zeigten, dass Loperamid nicht genotoxisch ist. Es zeigte sich kein carcinogenes Potential.

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-Monohydrat
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Gelatine

Farbstoffe der Kapselhülle (Titandioxid, Indigocarmin, Eisen(III)-hydroxid-oxid, Eisen(II,III)-oxid, Erythrosin)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Imodium akut ist in PVC/Al-Bliester verpackt und in Packungen mit 6 und 12 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Johnson & Johnson GmbH
Johnson & Johnson Platz 2
41470 Neuss
Tel.: 00800 260 260 00 (kostenfrei)

8. ZULASSUNGSNUMMER

14373.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. September 1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt