

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid akut Aristo® 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Loperamidhydrochlorid

1 Tablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß, ovale Tablette mit einer Bruchkerbe
 Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen, 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 Tabletten Loperamid akut Aristo® (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Tablette Loperamid akut Aristo® (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 6 Tabletten Loperamid akut Aristo® (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 Tablette Loperamid akut Aristo® (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Tabletten Loperamid akut Aristo® (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Kinder unter 12 Jahre

Loperamid akut Aristo® 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 Wirkstoffes 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 Loperamidhydrochlorid wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Anwendung von Loperamid akut Aristo® beträgt höchstens 2 Tage. Wenn der Durchfall nach 2 Tagen Behandlung mit Loperamid akut Aristo® 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. Kinder zwischen 2 und 12 Jahren dürfen nur nach ärztlicher Verordnung 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, 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, 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 Kolitis 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.

In Verbindung mit Überdosierung wurde über kardiale Ereignisse, einschließlich QT-Verlängerung und Torsades de pointes, berichtet. Einige Fälle verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.9). Patienten dürfen die empfohlene Dosis und/oder die empfohlene Behandlungsdauer nicht überschreiten.

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 wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 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 ≥ 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 ≥ 1 %) Blähungen (2,8 %), Obstipation (2,2 %), Übelkeit (1,2 %) und Schwindel (1,2 %).

In der folgenden Tabelle 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 Tagen bis 13 Jahren in 13 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der akuten Diarrhoe mit Loperamidhydrochlorid untersucht. Generell gesehen, war das Nebenwirkungsprofil dieser

Patientenpopulation jenem von Jugendlichen über 12 Jahren und Erwachsenen in klinischen Studien ähnlich.

Hinweis

Einige unerwünschte Ereignisse, die während der klinischen Studien und nach Markteinführung von Loperamidhydrochlorid 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-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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Fall einer Überdosierung von Loperamidhydrochlorid (einschließlich einer relativen

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 , Bewusstseins-trübung ^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

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen geordnet	Akute Diarrhö n = 2755	Chronische Diarrhö n = 321	Akute und chronische Diarrhö und Erfahrungen nach Markteinführung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag	gelegentlich		gelegentlich
bullöse Reaktionen ^a (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angio-ödem ^a , Urtikaria ^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.

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.

Darüber hinaus wurden bei Personen mit Überdosierungen von Loperamid-HCl kardiale Ereignisse, wie QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, sonstige schwere ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkopen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Auch über Todesfälle wurde berichtet.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollte eine EKG-Überwachung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls erfolgen.

Bei ZNS-Symptomen nach Überdosierung kann versuchsweise der Opioidantagonist Naloxon als Antidot eingesetzt werden. Da Loperamid eine längere Wirkungsdauer 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-)Auf-treten von Überdosierungserscheinungen zu erkennen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika, 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 %.

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 im Menschen 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 Pharmakokinetik und die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei dieser Patientengruppe ähnlich sind wie bei erwachsenen Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten und chronischen Toxizität von Loperamid zeigten keine spezifische Toxizität. Ergebnisse von In-vivo- und In-vitro-Studien zeigten, dass Loperamid nicht genotoxisch ist. Es zeigte sich kein carcinogenes Potential.

Nichtklinische In-vitro- und In-vivo-Auswertungen zu Loperamid zeigen weder innerhalb des therapeutisch relevanten Konzentrationsbereichs noch bei signifikanten Vielfachen dieses Bereichs (bis zu 47-fach) signifikante kardiale elektrophysiologische Wirkungen. Allerdings hat Loperamid in extrem hohen Konzentrationen, die mit Überdosierungen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.4), kardiale elektrophysiologische Wirkungen, die in der Hemmung von Kalium- (hERG) und Natriumströmen und Arrhythmien bestehen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität führten bei Ratten sehr hohe Loperamid-Dosierungen (40 mg/kg/Tag, das entspricht der 27-fachen maximalen täglichen Dosis beim Menschen bezogen auf die Körperoberfläche) zu einer Beeinträchtigung der Fertilität und im Zusammenhang mit einer maternalen Toxizität zu einer Beeinträchtigung der fetalen Überlebensrate. Niedrigere Dosen hatten keine Effekte auf die maternale oder fetale Gesundheit und beeinträchtigten die peri- und postnatale Entwicklung nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Tabletten Loperamid akut Aristo® 2 mg Tabletten **N1**
 Unverkäufliches Muster mit 10 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

49152.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

23.04.2001/09.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

08/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin