

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Loperamid STADA® akut 2 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 127 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Kapseloberteil: dunkelgrün opak. Kapselunterteil: grau opak. Inhalt: weißes Pulver.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen für Erwachsene und Jugendliche 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

Soweit nicht anders verordnet

Erwachsene

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

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

Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

Kinder unter 12 Jahren

Loperamid STADA® 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 erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da der Hauptanteil des Wirkstoffes metabolisiert und die Metaboliten bzw. der unveränderte Wirkstoff mit den Faeces ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, sollte Loperamid STADA® 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 STADA® beträgt höchstens 2 Tage.

Wenn der Durchfall nach 2 Tagen Behandlung mit Loperamid STADA® weiterhin besteht, werden die Patienten angehalten, einen Arzt aufzusuchen. Ggf. ist eine weiterführende Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

Hinweis

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 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).
- Loperamid sollte primär nicht angewendet werden bei
 - Durchfällen, die mit Fieber und blutigem Stuhl einhergehen (z.B. bei akuter Dysenterie),
 - einem akuten Schub einer Colitis ulcerosa,
 - einer bakteriellen Enterokolitis, die durch invasive Mikroorganismen (z.B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird,
 - Durchfällen, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse (Antibiotika-assoziierte) Colitis).

Loperamidhydrochlorid darf nicht angewendet werden, wenn aufgrund des möglichen Risikos von Folgeerscheinungen (einschließlich Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon) eine Hemmung der Peristaltik vermieden werden muss. Loperamidhydrochlorid muss bei Auftreten von Obstipation, aufgetriebenem Leib oder Ileus sofort abgesetzt werden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamid STADA® ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zu Grunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, sollte, sofern angemessen, eine spezifische Behandlung vorgenommen werden.

Bei Patienten mit Durchfall, insbesondere bei Kindern, kann es zu großen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kommen. In diesen Fällen ist die wichtigste Behandlungsmaß-

nahme der angemessene Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten.

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 Loperamid STADA® erhalten, sollte die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgetriebenen Leibes gestoppt werden. Es liegen Einzelberichte über 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 bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, sollte Loperamid STADA® 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Loperamid STADA® 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 CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibitor, 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 Benommenheit 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 CYP3A4- und P-Glykoprotein-

Inhibitor, 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 vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind nur begrenzte Daten zur Anwendung von Loperamid bei schwangeren Frauen vorhanden. Bei einer von zwei epidemiologischen Studien deutete die Anwendung von Loperamid während der Frühschwangerschaft auf ein mögliches schwach erhöhtes Risiko für Hypospadien hin. Ein erhöhtes Risiko für schwere Missbildungen konnte jedoch nicht festgestellt werden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine direkten oder indirekten Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn möglich, sollte Loperamid daher in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft vermieden werden, es kann jedoch im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel angewendet werden.

Stillzeit

Loperamidhydrochlorid geht nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher kann Loperamid STADA® in der Stillzeit angewendet werden, wenn diätetische Maßnahmen nicht ausreichen und eine medikamentöse Therapie angezeigt ist.

Fertilität

Nur hohe Dosen von Loperamidhydrochlorid hatten in nicht-klinischen Studien Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene und Kinder ≥ 12 Jahre

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3076 Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren, 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

Tabelle 1: Nebenwirkungen

	Nebenwirkungen	
Systemorganklasse	Akute Diarrhö (N = 2755)	Chronische Diarrhö (n = 321)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	häufig	gelegentlich
Schwindel	gelegentlich	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	häufig	häufig
Bauchschmerzen (einschl. Krämpfe), Bauchbeschwerden, Mundtrockenheit	gelegentlich	gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen	gelegentlich	
Dyspepsie		gelegentlich
aufgetriebener Leib	selten	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	gelegentlich	

Studien mit Loperamidhydrochlorid bei akutem Durchfall waren Obstipation (2,7%), Flatulenz (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%) Flatulenz (2,8%), Obstipation (2,2%), Übelkeit (1,1%) und Schwindel (1,2%).

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien (bei akuter oder chronischer Diarrhö) und auch die Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Im Beurteilungsprozess der nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen wurde nicht zwischen chronischer und akuter Indikation oder Erwachsenen und Kindern differenziert. Daher bilden die folgend dargestellten Nebenwirkungen beide Indikationen und beide Patientengruppen ab.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktische Reaktion (einschl. anaphylaktischer Schock), anaphylaktoide Reaktion

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Miosis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Ileus (einschl. paralytischer Ileus), Megacolon (einschl. toxisches Megacolon), Glossodynie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

bullöse Eruption (einschl. 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

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.

Bei Personen mit Überdosierungen von Loperamidhydrochlorid wurden 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

Der Opioidantagonist Naloxon kann verschluckt 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)Auftreten

von Überdosierungserscheinungen zu erkennen.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoikum, Motilitätshemmer
ATC-Code: A07DA03

Loperamid ist ein Piperidin-Derivat, das sowohl die Struktur von Haloperidol als auch die von Diphenoxylat beinhaltet.

Die motilitätshemmenden Eigenschaften erhöhen den Tonus im Darm, vermindern die propulsive Peristaltik und reduzieren damit die Stuhlentleerungsfrequenz. Die antisekretorischen Wirkungen vermindern die Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten und führen damit zu einer Änderung der Stuhlkonsistenz.

Loperamid ist ein Agonist an peripheren Opioidrezeptoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Loperamid unterliegt einem hohen *First-pass*-Metabolismus, so dass die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Loperamid sehr gering ist. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 3–5 h erreicht.

Loperamid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke. Loperamid wird zu einem Drittel unverändert und zu etwa zwei Dritteln metabolisiert über den Stuhl ausgeschieden. Weniger als 2% des Wirkstoffes werden unverändert renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt 7–15 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Loperamid zeigte in tierexperimentellen Studien mit einmaliger oder wiederholter Verabreichung keine spezifischen toxischen Effekte.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential/Mutagenität

Die Prüfung von Loperamid bzw. Loperamidoxid, einem Prodrug zu Loperamid, ergab keine Hinweise auf mutagene Wirkungen in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests.

Kanzerogenitätsstudien, die mit Loperamidoxid durchgeführt wurden, zeigten keinen Hinweis auf ein tumorigenes Potential.

Reproduktionstoxikologie/-toxizität

In Studien an Ratten zur Reproduktionstoxizität führten sehr hohe Dosen (40 mg/kg) zu einer erniedrigten Fertilitätsrate sowie zu einer Beeinträchtigung der fetalen Überlebensfähigkeit in Verbindung mit einer maternalen Toxizität. Niedrigere Dosierungen von Loperamid hatten weder einen Einfluss auf die maternale oder fetale Gesundheit noch auf die peri- oder postnatale Entwicklung.

Kardiale Wirkungen

Nichtklinische *In-vitro*- und *In-vivo*-Auswertungen zu Loperamid zeigen weder innerhalb des therapeutisch relevanten Konzen-

trationsbereichs 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Talkum, Chinolingelb (E 104), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blister.

Originalpackung mit 10 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

25201.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.12.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14.08.2002

10. Stand der Information

April 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin