

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid axicur® 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kerbe und glatter Oberfläche.
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

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 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 Tabletten Loperamid axicur (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Tablette Loperamid axicur (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

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

Kinder und Jugendliche

Jugendliche über 12 Jahre:

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

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

Kinder unter 12 Jahre:

Loperamid axicur ist für Kinder unter 12 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Anwendung von Loperamid axicur beträgt höchstens 2 Tage.

Wenn der Durchfall nach 2 Tagen Behandlung mit Loperamid axicur 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
- 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. 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 [Antibiotika-assoziierte] 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.

Loperamid axicur darf bei bestehender oder vorausgegangener Lebererkrankung nur nach ärztlicher Verordnung angewendet werden, weil bei schweren Lebererkrankungen der Abbau von Loperamidhydrochlorid verzögert sein kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamid axicur ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zu Grunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, sollte, sofern angemessen, eine spezifische Behandlung 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 axicur abzusetzen und ihren Arzt zu informieren, wenn bei akutem Durchfall innerhalb von 48 Stunden keine Besserung auftritt.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamid axicur 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 Colitis und wurden mit Loperamidhydrochlorid behandelt.

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

Bei Personen mit Opioidabhängigkeit sind Missbrauch und Fehlanwendung von Loperamid als Opioidersatz beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.9).

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Loperamid axicur

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Loperamid axicur 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 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 axicur sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur Fertilität mit maternal nicht toxischen Dosen ergaben keine Hinweise auf toxikologisch relevante Effekte (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 axicur kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit kommen. Daher ist im Straßenverkehr oder bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Jugendliche ≥ 12 Jahre und Erwachsene

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 $\geq 1\%$) in den klinischen 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 $\geq 1\%$) Flatulenz (2,8%), Obstipation (2,2%), Übelkeit (1,2%) und Schwindel (1,2%).

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

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

Nebenwirkungen nach Organsystemklassen geordnet	Akute Diarrhö (n=2755)	Chronische Diarrhö (n=321)	Akute und chronische Diarrhö und Erfahrungen nach Markteinführung
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeitsreaktionen ^a , anaphylaktische Reaktionen (einschl. anaphylaktischer Schock) ^a , anaphylaktoide Reaktionen ^a			selten
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	häufig	gelegentlich	häufig
Schwindel	gelegentlich	häufig	häufig
Somnolenz ^a			gelegentlich
Bewusstlosigkeit ^a , Stupor ^a , Bewusstseinstörung ^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 (einschl. paralytischer Ileus), Megacolon ^a (einschl. toxisches Megacolon ^b), Glossodynie ^a			selten
Aufgeblähter Bauch	selten		selten
Akute Pankreatitis	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag	gelegentlich		gelegentlich
Bullöse Reaktionen ^a (einschl. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische 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.

Kinder und Jugendliche

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

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

Bei Personen mit Überdosierungen von Loperamid wurden kardiale Ereignisse, wie QT-Intervallverlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes, Torsades de pointes, sonstige schwere ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkopen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Auch über Todesfälle wurde berichtet. Überdosierung kann ein vorhandenes Brugada-Syndrom demaskieren.

Behandlung

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

Der Opioidantagonist Naloxon kann versuchsweise 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 bindet an die Opioidrezeptoren in der Darmwand. Infolgedessen hemmt es die Freisetzung von Acetylcholin und Prostaglandinen, was wiederum die propulsive Peristaltik vermindert und die intestinale Passagezeit verlängert. Loperamid erhöht den Tonus des Analsphinkters, wobei Inkontinenz und Stuhldrang vermindert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die größte Menge des eingenommenen Loperamids wird aus dem Darm resorbiert. Aufgrund der erheblichen First-pass-Metabolisierung beträgt die systemische Bioverfügbarkeit jedoch nur 0,3%.

Verteilung

Studien zur Verteilung von Loperamid in Ratten zeigen eine hohe Affinität zur Darmwand mit Präferenz der Bindungsrezeptoren in der Längsmuskelschicht. Die Plasmaproteinbindung von Loperamid beträgt 95%. Es wird hauptsächlich an Albumin gebunden. Präklinische Daten haben gezeigt, dass Loperamid ein Substrat von P-Glycoprotein ist. Loperamid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in sehr geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Loperamid wird fast vollständig durch die Leber extrahiert, wo es vorwiegend metabolisiert, konjugiert und mit der Galle ausgeschieden wird. Der Hauptstoffwechselweg ist die N-Demethylierung durch CYP3A4 und CYP2C8. Durch den sehr hohen First-pass-Effekt bleiben die Plasmakonzentrationen von Loperamid extrem niedrig.

Elimination

Die Halbwertszeit von Loperamid beim Menschen beträgt etwa 11 Stunden mit einem Schwankungsbereich von 9-14 Stunden. Die Ausscheidung von unverändertem Loperamid und seinen Metaboliten erfolgt überwiegend über die Fäzes.

Kinder und Jugendliche

Mit Kindern und Jugendlichen wurden keine Pharmakokinetik-Studien durchgeführt. Es wird erwartet, dass die Pharmakokinetik von Loperamid und die Arzneimittelwechselwirkungen mit Loperamid denen bei Erwachsenen ähnlich sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur bei ausreichender Aufnahme von Dosen, die über die maximale humantherapeutische Dosis hinausgingen, beobachtet und zeigten nur geringe Relevanz für die klinische Anwendung.

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 Potenzial.

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 tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Applikation von maternal nicht toxischen Dosen keine toxikologisch relevanten Effekte auf Fertilität, embryofetale Entwicklung und Laktation beobachtet. Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

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

Tabletten in Blisterpackung
Packung mit 10 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axicorp Pharma GmbH
Marie-Curie-Str. 11
61381 Friedrichsdorf
Tel.: 0800-2940-100
Fax: 0800-2946-100
E-Mail: service@axicorp.de
www.axicorp.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6065086.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. November 2003

10. STAND DER INFORMATION

11.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.