

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

BC 1. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lopacut 2 mg Filmtabletten

BD 2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Filmtablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

BE 3. **DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette
Weiße, runde und konvexe Tablette mit dem Logo „6“. Durchmesser ist 8 mm.

BG 4. **KLINISCHE ANGABEN**

BH 4.1 **Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung von akuten Diarrhöen.
Lopacut wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

BN 4.2 **Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Zu Beginn zwei Tabletten, danach 1 Tablette nach jedem losen Stuhl, nicht früher als 2-3 Stunden nach der Anfangsdosis. Die tägliche Höchstdosis darf 6 Tabletten (12 mg) nicht überschreiten. für Erwachsene und 4 Tabletten (8 mg) für Jugendliche nicht überschreiten. Wenn innerhalb von 2 Tagen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Lopacut abgesetzt werden.

Ältere

Eine Dosisanpassung ist bei Älteren nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Loperamid mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Orale Anwendung.

BI 4.3 **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kindern unter 12 Jahren.
- Loperamid ist nicht als Erstbehandlung angezeigt bei Patienten mit:
 - Akuter Dysenterie, die sich durch blutigen Stuhl und hohes Fieber auszeichnet.
 - Akuter Colitis ulcerosa oder pseudomembranöser Colitis in Assoziation mit einer Behandlung mit einem Breitspektrum-Antibiotikum.
 - Bakterieller Enterocolitis hervorgerufen durch invasive Organismen einschließlich Salmonella, Shigella und Campylobacter.
- Wenn die Hemmung der Peristaltik vermieden werden muss, aufgrund des Risikos einer signifikanten Folgeerscheinung einschließlich Ileus, Megacolon oder toxisches Megacolon.
- Chronische Diarrhö.
- Beim Auftreten von Obstipation, Bauchdehnung oder Ileus muss Loperamid sofort abgesetzt werden.

BK 4.4

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei chronisch entzündeten Darmerkrankungen kann Loperamid die Symptome einer akuten Verschlechterung verschleiern.

Das Wichtigste bei akuter Diarrhö ist das Vorbeugen oder das Ausgleichen des Flüssigkeits- und Elektrolytenverlusts. Dies ist bei Kindern und Geschwächten und älteren Patienten mit akuter Diarrhö besonders wichtig. In diesen Fällen sind die Verabreichung ausreichender Flüssigkeit und eine Elektrolyten-Ersatztherapie die wichtigsten Maßnahmen.

Die Behandlung der Diarrhö mit Loperamid ist nur symptomatisch. Wenn spezielle zu Grunde liegende Ursachen der Diarrhö festgestellt wurden, ist, wenn angemessen, eine spezifische Behandlung durchzuführen.

Wird bei akuter Diarrhö innerhalb von 48 Stunden keine klinische Besserung beobachtet, ist die Verabreichung von Loperamid einzustellen, und den Patienten zu raten ihren Arzt zu konsultieren.

Da eine anhaltende Diarrhö ein Indikator eines potenziellen schwerwiegenderen Zustandes sein kann, sollte Loperamid nicht über längere Zeiträume angewendet werden, bis die zu Grunde liegende Ursache der Diarrhö untersucht wurde.

Obwohl keine pharmakokinetische Daten über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, muss Loperamid aufgrund des reduzierten First-Pass-Metabolismus bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden, da es zu einer relativen Überdosierung kommen kann, die zu einer ZNS-Toxizität führt.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamid 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.

Die Kombination von hohen Loperamiddosen und Arzneimitteln, die das P-Glykoprotein hemmen (z. B. Chinidin, Ritonavir, Ciclosporin, Verapamil und einige Makrolidantibiotika, z. B. Erythromycin und Clarithromycin) sollten mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

In Verbindung mit Überdosierung wurde über kardiale Ereignisse, einschließlich QT-Verlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes und Torsade 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.

BM 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cholestyramin

Gleichzeitige Verabreichung von Cholestyramin kann die Absorption von Loperamid verringern.

P-Glykoprotein Hemmer

Nichtklinische Studien haben gezeigt, dass Loperamid ein Substrat des P-Glykoproteins ist, das zum Beispiel in der Blut-Hirn-Schranke wieder zu finden ist. Die gleichzeitige Anwendung mit Loperamid (16 mg als Einzeldosis) und Chinidin oder Ritonavir, die beide P-Glykoprotein-Hemmer sind, ergab 2- bis 3-fach erhöhte Plasmaspiegel von Loperamid. Theoretisch kann auch eine höhere Verteilung zum ZNS auftreten. Die klinische Relevanz dieser pharmakokinetischen Interaktion mit P-Glykoprotein-Hemmern, bei einer empfohlenen Loperamiddosierung (2 mg bis zu 12 mg als tägliche Höchstdosis) ist nicht bekannt, aber das Risiko einer zentral reduzierten Empfindlichkeit gegen Kohlendioxid und dadurch der Einfluss auf die Respiration kann nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination hoher Loperamiddosen und Arzneimittel die das P-Glykoprotein hemmen, wie z. B. Chinidin, Ritonavir, Ciclosporin, Verapamil und einige Makrolidantibiotika, z. B. Erythromycin und Clarithromycin) sollten mit Vorsicht durchgeführt werden. Eine Dosisreduzierung sollte in Erwägung gezogen werden.

Itraconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (4 mg als Einzeldosis) und Itraconazol, ein CYP3A4- und P-Glykoprotein-Hemmer, führten zu einer 3- bis 4-fachen Erhöhung der Plasmaspiegel von Loperamid. In der gleichen Studie erhöhte ein CYP2C8-Hemmer, Gemfibrozil, Loperamid um ungefähr das 2-fache. Die Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil ergab eine 4-fache Erhöhung der höchsten Plasmaspiegel von Loperamid und eine 13-fache Erhöhung der gesamten Plasmaexposition. Diese Erhöhungen stehen aber nicht in Verbindung mit den Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die bei psychomotorischen Tests (z. B. subjektive Trägheit und der Digit Symbol Substitutions-Test) gemessen wurden.

Ketoconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (16 mg als Einzeldosis) und Ketoconazol, ein CYP3A4- und P-Glykoprotein-Hemmer, ergab 5-fach erhöhte Plasmaspiegel von Loperamid. Diese Erhöhung ist nicht assoziiert

mit der erhöhten pharmakodynamischen Wirkung, die durch die Pupillometrie gemessen wurde.

Desmopressin

Gleichzeitige Behandlung mit oralem Desmopressin ergab 3-fach erhöhte Plasmaspiegel von Desmopressin, wahrscheinlich aufgrund der langsameren gastrointestinalen Beweglichkeit.

Anticholinergika

Anticholinergika verlangsamen die Magen- und Darmleerung und können die Wirkung von Loperamid verstärken.

Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften die Wirkung von Loperamid verstärken können, und dass Arzneimittel, die die Magen-Darm-Passage forcieren, Loperamids Wirkung reduzieren können.

BL 4.6 **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegt nur eine begrenzte Anzahl klinischer Daten über schwangere Frauen vor. Studien mit Ratten haben bei hohen Dosen erhöhte fötale Mortalität gezeigt. Bis mehr Erfahrung gesammelt wurde, sollte Loperamid deshalb nur nach sorgfältiger Erwägung in der Schwangerschaft eingenommen werden. Obwohl es keine Hinweise dafür gibt, dass Loperamid teratogene oder embryotoxische Eigenschaften besitzt, sollten die zu erwartenden therapeutischen Vorteile gegen die potenziellen Schäden abgewogen werden, bevor Loperamid in der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimester verabreicht wird.

Stillzeit

Kleine Mengen von Loperamid können in der Muttermilch auftreten. Deshalb wird die Anwendung von Loperamid HCl in der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Während des Auftretens von Durchfallsymptomen, die mit Lopacut behandelt werden, kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit kommen. Dies sollte bedacht werden, wenn gesteigerte Aufmerksamkeit wie im Straßenverkehr oder bei der Arbeit mit Maschinen gefordert ist (siehe Abschnitt 4.8).

BJ 4.8 **Nebenwirkungen**

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die Unbedenklichkeit von Loperamid HCl wurde bei 3076 Erwachsenen und Kindern ≥ 12 Jahren evaluiert. Diese nahmen an 31 kontrollierten klinischen Studien teil, in denen Durchfall mit Loperamid HCl behandelt wurde. Von diesen ging es bei 26 Studien um akuten Durchfall (=N=2755) und bei 5 Studien um chronischen Durchfall. (N=321).

Die am häufigsten berichteten (d. h. >1 Inzidenz) Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien mit Loperamid HCl bei akutem Durchfall waren: Obstipation (2,7%), Flatulenz (1,7%), Kopfschmerzen (1,2%) und Übelkeit (1,1%). In

klinischen Studien mit chronischem Durchfall waren die am häufigsten berichteten (d. h. >1% Inzidenz) Nebenwirkungen: Flatulenz (2,8%), Obstipation (2,2%), Übelkeit (1,2%) und Schwindel (1,2%).

Häufigkeitskategorien zu Nebenwirkungen sind Folgende:

- 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)

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde in entweder klinischen Studien oder Erfahrungen nach der Markteinführung von Loperamid berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen^a und in einigen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion^a (einschließlich Schock), anaphylaktoide Reaktion^a.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Benommenheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schläfrigkeit^a

Selten: Bewusstseinsverlust^a, Stupor^a, reduziertes Bewusstsein^a, Hypertonie^a, Koordinationsstörungen^a

Augenerkrankungen

Selten: Miosis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Übelkeit, Flatulenz, Abdominale Krämpfe und Koliken,

Gelegentlich: Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie

Selten: Ileus^a (einschließlich paralytischer Ileus), aufgetriebener Leib, Megacolon^a (einschließlich toxisches Megacolon^b)

Nicht bekannt: Akute Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag

Selten: Urtikaria^a, Pruritus^a, Angioödem^a, Bullöse Hautreaktionen^a einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxisch epidermale Nekrolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harnretention^a

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Müdigkeit^a

a: Inklusion dieses Terms basiert auf Berichten über Loperamid HCl nach Markteinführung. Da das Erfassen von Berichten über Nebenwirkungen nach der Markteinführung nicht zwischen chronischen oder akuten Indikationen oder Erwachsenen und Kindern unterscheidet, wird die Häufigkeit von allen klinischen Studien mit Loperamid HCl kombiniert beurteilt, einschließlich Studien mit Kindern <12 Jahren (N=3683).

b: Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von Loperamid HCl wurde bei 607 Patienten im Alter von 10 Tagen bis 13 Jahren, die an 13 kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien mit Loperamid HCL zur Behandlung akuter Diarrhö, teilnahmen, beurteilt. Generell war das Nebenwirkungsprofil dieser Patientenpopulation ähnlich dem in klinischen Studien mit Loperamid HCL von Erwachsenen und Kindern von 12 Jahren oder älter.

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 über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

BO 4.9

Überdosierung

Toxizität:

1-2 mg/täglich führten bei Kindern von 1-6 Monaten zu einer schweren Vergiftung. 10 mg führten bei Kindern von 4 Monaten zu einer sehr schweren Vergiftung. 3 mg in 16 Stunden führten bei 4-Jährigen zu einer moderaten Vergiftung, während 1 mg bei 1,5-Jährigen und maximal 2 mg bei 2-Jährigen (die mit einer Magenspülung behandelt wurden) zu einer leichten Vergiftung führte. 26 mg zeigte bei Erwachsenen nach der Magenspülung keine Symptome.

Symptome:

Symptome sind oft verzögert und können bei Kindern nach wiederholten therapeutischen Dosen auftreten. Bei Überdosierung (einschließlich relative Überdosis aufgrund von Leberfunktionsstörung), Depression des Zentralen Nervensystems (Benommenheit, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Miosis, muskuläre Hypertonie und Atemdepression), Harnretention und Ileus können auftreten. Lethargie, Schwindel, Verwirrung, Halluzinationen, reduziertes Bewusstsein, Koma. Apnoe. Erhöhter oder reduzierter Muskeltonus, Opisthotonus. Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen. Hyperglykämie. Übelkeit,

Erbrechen, Verstopfung und in seltenen Fällen paralytischer Ileus. Kinder sind sensibler gegenüber Wirkungen auf das ZNS 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:

Wenn gerechtfertigt Magenspülung, Aktivkohle. Wenn eine große Dosis eingenommen wurde, sollte die Überwachung bis auf 24 Stunden erweiterte werden. Beim Auftreten von Symptomen einer Überdosierung, kann Naloxon als Antidot verabreicht werden. Da die Wirkungsdauer von Loperamid länger ist als die von Naloxon (1 bis 3 Stunden), kann eine wiederholte Behandlung angezeigt sein. Um eine mögliche ZNS-Depression zu entdecken, sollten Patienten für mindestens 48 Stunden sorgfältig überwacht werden. Im Fall von ZNS- und Atemdepression wird 0,4 mg (bei Kindern 0,01 mg/kg) Naloxon intravenös wiederholt verabreicht bis die Wirkung erreicht wurde und dann wieder wenn erforderlich. Eventuelle Atmungskontrolle. Bei dystonischen Reaktionen, Muskelkrämpfen wird Diazepam verabreicht. Symptomatische Therapie.

BF 5. **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

B1 5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika, Motilitätshemmer
ATC-Code: A07DA03

Loperamidhydrochlorid ist ein synthetisches Opioid, dass die Darmmotilität durch das Binden an Opiat-Rezeptoren in der Darmwand hemmt und auch die gastrointestinale Sekretion reduzieren kann, das zur Besserung der Diarrhö-Symptome führt. Loperamid erhöht auch den Tonus des M. sphincter ani. Die anti-diarrhöische Wirkung setzt schon 1 Stunde nach Einnahme einer Dosis von 4 mg Loperamid ein.

B2 5.2 **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Loperamid wird vom Darm gut resorbiert.

Biotransformation

Loperamid wird fast vollständig durch die Leber metabolisiert und ausgeschieden und konjugiert mit Galle über den Fäzes ausgeschieden. Aufgrund seiner hohen Affinität zur Darmwand und seinem hohen First-Pass-Metabolismus erreicht nur wenig Loperamid den systemischen Kreislauf.

Elimination

Es wird eine über Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 11 Stunden (9-14 Stunden) berichtet.

B3 5.3 **Präklinische Daten zur Sicherheit**

Akute und chronische Studien mit Loperamid zeigten keine besondere Toxizität. Ergebnisse aus *in vivo* und *in vitro* Studien, durchgeführt mit Loperamid und seinen Prodrugs z. B. Loperamidoxid zeigten keine Genotoxizität für Loperamid. In Studien an Ratten zur Reproduktionstoxizität zeigten sehr hohe Loperamiddosen (40 mg/kg - 240 Mal die Höchstdosis für Menschen) maternale Toxizität, geschwächte Fertilität und fötales Überleben. Niedrige Dosen hatte keine Wirkung auf die maternale und fötale Gesundheit und beeinflussten nicht die peri- und postnatale Entwicklung.

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.

BR 6. **PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

B7 6.1 **Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Vorverkleisterte Stärke

Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenfilm:

Polydextrose

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

BS 6.2 **Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

BT 6.3 **Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

BX 6.4 **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

BY 6.5 **Art und Inhalt des Behältnisses**

8 und 10 Filmtabletten im Blister (PVC/Al).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

- B4 6.6 **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**
- Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
- BZ 7. **INHABER DER ZULASSUNG**
- Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Finnland
- B5 8. **ZULASSUNGSNUMMER**
- 80095.00.00
- B6 9. **DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**
- Datum der Erteilung der Zulassung: 2011-12-01
- B10 10. **STAND DER INFORMATION**
- 2022-04-04