

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

IMODIUM® 2 mg Hartkapseln
IMODIUM® LINGUAL 2 mg Plättchen
 (Lyophilisat zum Einnehmen)
IMODIUM® N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Loperamidhydrochlorid

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:

1 Hartkapsel enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:

1 Plättchen enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,75 mg Aspartam pro Plättchen.

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:

1 ml Lösung enthält 0,2 mg Loperamidhydrochlorid.
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 7,2 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), 0,8 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und 0,73 mg Alkohol (Ethanol) pro 10 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Hartkapsel
 IMODIUM Hartkapseln haben ein grünes Kapseloberteil und ein dunkelgraues Kapselunterteil und sind mit einem weißen Pulver gefüllt.

Plättchen (Lyophilisat zum Einnehmen)
 IMODIUM LINGUAL sind runde, weiße bis gebrochene weiße, gefriergetrocknete Plättchen.

Lösung zum Einnehmen
 IMODIUM N ist eine rote, klare, leicht viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Diarrhöen, sofern keine kausale Therapie zur Verfügung steht.
 Eine langfristige Anwendung bedarf der ärztlichen Verlaufsbeobachtung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zu Beginn der Behandlung von **akuten Durchfällen** 2 Hartkapseln oder 2 Plättchen bzw. 20 ml Lösung (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl jeweils 1 Hartkapsel oder 1 Plättchen bzw. 10 ml Lösung (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Zu Beginn der Behandlung von **chronischen Durchfällen** 2 Hartkapseln oder 2 Plättchen bzw. 20 ml Lösung (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) täg-

lich. Diese Initialdosis sollte solange angepasst werden, bis 1–2 geformte Stuhlgänge am Tag ausgeschieden werden. Dies wird normalerweise mit einer Erhaltungsdosis von 1–6 Hartkapseln oder 1–6 Plättchen bzw. 10–60 ml Lösung (entsprechend 2–12 mg Loperamidhydrochlorid) täglich erreicht.

Die maximale Tagesdosis bei akutem und chronischem Durchfall sind 8 Hartkapseln oder 8 Plättchen bzw. 80 ml Lösung (entsprechend 16 mg Loperamidhydrochlorid).

Kinder ab 6 Jahre und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.8).

Zu Beginn der Behandlung von **akuten Durchfällen** 1 Hartkapsel oder 1 Plättchen bzw. 10 ml Lösung (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl jeweils 1 Hartkapsel oder 1 Plättchen bzw. 10 ml Lösung (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Zu Beginn der Behandlung von **chronischen Durchfällen** 1 Hartkapsel oder 1 Plättchen bzw. 10 ml Lösung (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) täglich. Diese Initialdosis sollte solange angepasst werden, bis 1–2 geformte Stuhlgänge am Tag ausgeschieden werden. Dies wird normalerweise mit einer Erhaltungsdosis von 1–6 Hartkapseln oder 1–6 Plättchen bzw. 10–60 ml Lösung (entsprechend 2–12 mg Loperamidhydrochlorid) täglich erreicht.

Die maximale Tagesdosis bei akutem und chronischem Durchfall ist abhängig vom Körpergewicht (3 Hartkapseln oder 3 Plättchen bzw. 30 ml Lösung pro 20 kg), darf aber 8 Hartkapseln oder 8 Plättchen bzw. 80 ml Lösung (entsprechend 16 mg Loperamidhydrochlorid) nicht überschreiten.

IMODIUM ist für Kinder ab 6 Jahre, Jugendliche und Erwachsene zugelassen.

Kinder zwischen 2 und 5 Jahre

Bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren stehen andere loperamidhaltige Arzneimittel zur Verfügung.

Die empfohlene Dosierung beträgt in diesen Fällen 0,1 mg Loperamidhydrochlorid pro kg Körpergewicht 2–3 × täglich.

Kinder unter 2 Jahre

Loperamidhydrochlorid ist kontraindiziert bei Kindern unter 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

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

Da keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, sollte Loperamidhydrochlorid wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Pa-

tienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:

Die Hartkapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:

Die Einnahme der Plättchen ist ohne Flüssigkeit möglich. Das Plättchen wird auf die Zunge gelegt. Es zergeht sofort und wird mit dem Speichel hinuntergeschluckt.

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:

Die Lösung wird mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Hinweise zum Öffnen der Flasche von IMODIUM N

Die Flasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist: Den Schraubverschluss kräftig nach unten drücken, gedrückt halten und gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn drehen. Verschluss abnehmen.
 Der Flasche liegt ein Messbecher (Markierungen auf der Innenseite bei 2,5 ml, 5 ml und 10 ml) bei.

Wenn bei akuten Durchfällen 48 Stunden nach Therapiebeginn keine klinische Besserung eingetreten ist, sollte Loperamidhydrochlorid abgesetzt werden. Loperamidhydrochlorid sollte ohne ärztliche Aufsicht nicht länger als 4 Wochen angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Pfefferminzaroma (in IMODIUM LINGUAL), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Ponceau 4R (in IMODIUM N) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Arzneimittel.
- IMODIUM LINGUAL darf wegen seines Gehaltes an Pfefferminzaroma nicht bei Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, angewendet werden. Die Inhalation von Pfefferminzaroma kann zur Bronchokonstriktion führen.
- 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.
- Kinder unter 6 Jahren. [Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamidhydrochlorid behandelt werden. Bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet (siehe Abschnitt 4.2). Hierfür stehen andere loperamidhaltige Arzneimittel zur Verfügung.]
- Loperamidhydrochlorid 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamidhydrochlorid ist nur symptomatisch. Kann eine zugrundeliegende Krankheitsursache festgestellt werden, sollte – wenn möglich – eine spezifische Behandlung der Ursache vorgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.8).

Loperamidhydrochlorid sollte Kindern von 2 bis 12 Jahren nicht ohne ärztliche Aufsicht und Verschreibung gegeben werden.

Bei Patienten mit Durchfall, insbesondere bei Kindern, kann es zu großen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kommen. Deshalb muss als wichtigste Behandlungsmaßnahme bei Durchfall auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten geachtet werden.

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.

Da 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.

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 Verlängerung des QT-Intervalls und 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.

IMODIUM 2 mg Hartkapseln enthalten Lactose

- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten IMODIUM 2 mg Hartkapseln nicht einnehmen.

IMODIUM LINGUAL enthält

- Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.
- weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Plättchen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

IMODIUM N enthält

- 0,73 mg Alkohol (Ethanol) pro 10 ml. Die Menge in 10 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 0,02 ml Bier oder 0,01 ml Wein. Diese geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.
- weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 10 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 vermindern.

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).

IMODIUM sollte daher in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons, nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Loperamid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Loperamid in der Stillzeit nicht eingenommen 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 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	(≥ 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 3 076 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 = 2 755) 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 %), 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

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen		
	Akute Diarrhö (n = 2 755)	Chronische Diarrhö (n = 321)	Akute und chronische Diarrhö sowie Erfahrungen nach Markteinführung
Erkrankungen des Immunsystems Überempfindlichkeitsreaktion ^a , anaphylaktische Reaktion (einschl. anaphylaktischer Schock) ^a , anaphylaktoide Reaktion ^a			selten
Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerzen	häufig	gelegentlich	häufig
Schwindel	gelegentlich	häufig	häufig
Somnolenz ^a			gelegentlich
Bewusstseinsverlust ^a , Stupor ^a , vermindertes Bewusstsein ^a , erhöhter Muskeltonus ^a , abnormale Koordination ^a			selten
Augenerkrankungen Miosis ^a			selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	häufig	häufig	häufig
Bauchschmerzen (einschl. Krämpfe), Bauchbeschwerden, Mundtrockenheit	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen	gelegentlich		gelegentlich
Dyspepsie		gelegentlich	gelegentlich
Ileus ^a (einschl. paralytischer Ileus), Megacolon ^a (einschl. toxisches Megacolon ^b), Glossodynie ^{a,c}			selten
aufgetriebener Leib	selten		selten
akute Pankreatitis			nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Hautausschlag	gelegentlich		gelegentlich
bullöse Eruption ^a (einschl. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem ^a , Urtikaria ^a , Pruritus ^a			selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Harnretention ^a			selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Müdigkeit ^a			selten

^a Die Aufnahme dieser Termini beruht auf Nebenwirkungsberichten zu Loperamidhydrochlorid nach Markteinführung. Da im Beurteilungsprozess der nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nicht zwischen chronischer und akuter Indikation oder Erwachsenen und Kindern differenziert wurde, wurde die Häufigkeit aus allen klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid, einschließlich der Studien mit Kindern ≤ 12 Jahre (n = 3 683), geschätzt.

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

^c Wurde nur bei den Plättchen (Lyophilisat zum Einnehmen) berichtet.

(2,2%), Übelkeit (1,2%) und Schwindel (1,2%).

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien und auch die Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

Kinder und Jugendliche

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 Diarrhö mit Loperamidhydrochlorid untersucht. Generell gesehen war das Nebenwirkungsprofil dieser Patientenpopulation jenem von Jugendlichen über 12 Jahren und Erwachsenen in klinischen Studien ähnlich.

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch das Pfefferminzaroma Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

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 Überdosierung aufgrund einer hepatischen Dysfunktion) können Beeinträchtigungen

des ZNS [Stupor, abnormale Koordination (Choreoathetose, Ataxie), Krämpfe, Apathie, Somnolenz, Miosis, erhöhter Muskeltonus und Atemdepression], Verstopfung, Ileus und Harnretention auftreten. Das ZNS von Kindern reagiert eventuell empfindlicher als das von Erwachsenen.

Bei Personen mit Überdosierung von Loperamidhydrochlorid (berichtet in Dosierungen von 40 mg bis zu 792 mg pro Tag) wurden kardiale Ereignisse, wie Verlängerung des QT-Intervalls und des QRS-Komplexes, Torsade 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 maskieren. Nach Beendigung der Überdosierung wurden opioidähnliche Entzugssymptome beobachtet.

Behandlung

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

Bei ZNS-Symptomen nach einer Überdosierung kann der Opioidantagonist Naloxon als Antidot eingesetzt werden. Da Loperamid eine längere Wirkungsdauer als Naloxon hat (1–3 Stunden), kann die wiederholte Gabe von Naloxon angezeigt sein. Um ein mögliches (Wieder-) Auftreten von Überdosierungserscheinungen erkennen zu können, sollte der Patient über mindestens 48 Stunden engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika, Motilitätshemmer
ATC-Code: A07DA03

Wirkmechanismus

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%. Die Loperamidhydrochlorid-Formulierungen (Hartkapsel, Plättchen und Lösung zum Einnehmen) sind in Bezug auf das Ausmaß und die Rate der Loperamid-Resorption bioäquivalent.

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.

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.

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.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Applikation von maternal nicht toxischen Dosen keine toxiologisch 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

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:

Pulver:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapsel:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Erythrosin (E127)

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:

Gelatine
Mannitol (Ph. Eur.)
Aspartam
Pfefferminz Aroma
Natriumhydrogencarbonat

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
Glycerol
Saccharin-Natrium
Ethanol 96 %
Ponceau 4R (E124)
Himbeer-Johannisbeer-Aroma
Citronensäure-Monohydrat
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:
5 Jahre

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:
3 Jahre

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
5 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:
Blisterpackungen mit 10 oder 50 Hartkapseln

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:
Blisterpackungen mit 10, 20 oder 50 Plättchen (Lyophilisat zum Einnehmen)

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
Flasche mit 100 ml Lösung und einem Messbecher (zertifiziertes Medizinprodukt)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel.: 02137/955-955
www.janssen.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMERN

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:
6761963.00.01

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:
34563.00.00

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
6761963.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

IMODIUM 2 mg Hartkapseln:
21.07.2003

IMODIUM LINGUAL 2 mg Plättchen:
10.02.1998/01.07.2003

IMODIUM N 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
21.07.2003

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt