

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Normakut 2 mg - Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält als Wirkstoff 2 mg Loperamidhydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Brausetablette enthält 500 mg Glukose und 269 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Weiß, runde, glatte Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen, sofern diese mit anderen Maßnahmen (Diät, Substitution von Wasser und Elektrolyten) nicht beherrscht werden konnten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene

Einer Anfangsdosis von 2 Brausetabletten sollte eine Dosierung von 1 Brausetablette nach jedem ungeformten Stuhlgang folgen. Eine tägliche Dosis von 6 Brausetabletten darf nicht überschritten werden, da schwere Obstipationen auftreten können.

Kinder und Jugendliche von 12-18 Jahren

Einer Anfangsdosis von 1 Brausetablette sollte eine Dosierung von 1 Brausetablette nach jedem ungeformten Stuhlgang folgen. Eine tägliche Dosis von 4 Brausetabletten darf nicht überschritten werden, da schwere Obstipationen auftreten können.

Art der Anwendung:

Die Brausetabletten werden in einem Glas Trinkwasser aufgelöst und unmittelbar nach dem Auflösen getrunken.

Dauer der Anwendung:

Loperamid darf nicht länger als 2 Tage eingenommen werden, da schwere Obstipationen auftreten können. Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamid darf nur unter ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung erfolgen.

Anwendung bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen:

Bei Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund des herabgesetzten Firstpass-Metabolismus ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten.

4.3 Gegenanzeigen

Loperamid darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kindern unter 12 Jahren.
- akuter Dysenterie, welche mit Blut im Stuhl und/oder hohem Fieber einhergeht.
- akuten Schüben einer Colitis ulcerosa.
- Colitis pseudo-membranosa, die während oder nach der Einnahme von Breitspektrum-Antibiotika auftritt.
- Patienten mit einer bakteriellen Enterokolitis, die durch invasive Mikroorganismen einschließlich Salmonellen, Shigellen und Campylobacter hervorgerufen wird
- Chronischen Diarrhöen: Diese dürfen nur nach ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung mit Loperamid behandelt werden.

Im Allgemeinen darf Loperamid nicht eingenommen werden, wenn eine Hemmung der Peristaltik wegen möglicher Risiken von Folgeerkrankungen zu vermeiden ist. Diese schließen Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon ein. Loperamid muss sofort bei Auftreten von Obstipation, Ileus oder einer Aufblähung des Bauches abgesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung der Diarrhoe mit Loperamid ist rein symptomatisch. Wenn eine kausale Therapie zur Verfügung steht, sollte stets diese durchgeführt werden.

Loperamid darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden, da die Anwendung zu einer relativen Überdosierung und in weiterer Folge zu einer ZNS-Toxizität führen kann.

Bei Patienten mit Diarrhoe kann es zu Flüssigkeits- und Elektrolytmangelzuständen kommen. Es ist wichtig, auf einen ausreichenden Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten zu achten. Dies gilt insbesondere für Kinder. Wenn trotz Normalisierung des Stuhls andere Symptome (z.B. das Fieber) anhalten oder wenn bei akuter Diarrhöe innerhalb von 48 Stunden keine klinische Besserung zu beobachten ist, muss Loperamid abgesetzt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamid erhalten, ist die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgeblähten Bauches zu stoppen. Bei AIDS-Patienten mit einer durch virale und bakterielle Erreger verursachten infektiösen Kolitis liegen Einzelberichte über Verstopfung mit einem erhöhten Risiko für ein toxisches Megacolon unter Behandlung mit Loperamidhydrochlorid vor.

Kinder:

Da die Ansprechbarkeit auf Loperamid bei Kindern sehr variieren kann, ist die Behandlung mit größter Vorsicht durchzuführen. Es ist wichtig, auf einen ausreichenden Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten zu achten.

Hinweis für Diabetiker: 1 Brausetablette enthält 0,04 BE.

Mit 1 Brausetablette werden 0,5 g wasserfreie Glukose und folgende Elektrolyte zugeführt:

Na⁺ 269 mg, entsprechend 11,7 mval

K⁺ 58 mg, entsprechend 1,5 mval

Cl⁻ 100 mg, entsprechend 2,9 mval

Patienten mit seltener Glucose-Galaktose Resorptionsstörung sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen sind mit Substanzen mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften (z.B. Anticholinergika) möglich.

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Loperamid ein P-Glykoprotein Substrat ist. Darüber hinaus wird Loperamid hauptsächlich über CYP3A4 und CYP2C8 verstoffwechselt. 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 Loperamid Plasmaspiegel. Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Interaktion von Loperamid in den empfohlenen Dosierungen (2 mg bis max. 8 mg pro Tag) mit P-Glykoprotein-Inhibitoren ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (4 mg Einzeldosis) und **Itraconazol**, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, führte zu einem 3- bis 4-fachen Anstieg der Loperamid-Plasmakonzentrationen. In derselben Studie steigerte der CYP2C8 Inhibitor, **Gemfibrozil**, Loperamid um ungefähr das 2-fache. Die Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil resultierte in einem 4-fachen Anstieg der Spitzenplasmaspiegel von Loperamid und in einem 13-fachen Anstieg der totalen Plasmaexposition. Psychomotorische Tests (z.B. subjektive Müdigkeit, Digit Symbol Situation Test) zeigten, dass diese Anstiege keine Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) hatten.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (16 mg Einzeldosis) und **Ketoconazol**, einem CYP3A4- und P-Glykoproteininhibitor, führte zu einer 5-fachen Erhöhung der Loperamid Plasmaspiegel. Dieser Anstieg ging laut Pupillometrie-Messungen mit keinen erhöhten pharmakodynamischen Effekten einher.

Gleichzeitige Verabreichung mit oralem **Desmopressin** führte zu einer dreifachen Erhöhung des Desmopressin Plasmaspiegels, was höchstwahrscheinlich auf eine verringerte gastrointestinale Motilität zurückzuführen ist.

Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften den Effekt von Loperamid potenzieren können und dass Arzneimittel, die die gastrointestinale Passage beschleunigen, seinen Effekt vermindern können.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangeren oder stillenden Frauen soll geraten werden, ihren Arzt für eine geeignete Behandlung zu konsultieren.

Schwangerschaft:

Obwohl es keinerlei Hinweise auf eine teratogene oder embryotoxische Wirkung gibt, sollte Loperamid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit:

Da Loperamid in geringen Mengen in die menschliche Milch übergehen kann, wird die Einnahme während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen. Es liegen Berichte über Müdigkeit, Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit bei Patienten vor, die Loperamid eingenommen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene und Kinder (≥12 Jahre)

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3076 Erwachsenen und Kindern ≥12 Jahren, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der Diarrhoe teilnahmen, geprüft. Von diesen wurden 26 Studien zur akuten Diarrhoe (N= 2755) und 5 zur chronischen Diarrhoe (N= 321) durchgeführt.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 1%) in Studien zur akuten Diarrhoe waren: Verstopfung (2,7%), Flatulenz (1,7%), Kopfschmerzen (1,2%) und Übelkeit (1,1%). Die häufigsten Nebenwirkungen in Studien zur chronischen Diarrhoe waren: Flatulenz (2,8%), Verstopfung (2,2%), Übelkeit (1,2%) und Schwindelgefühl (1,2%).

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Loperamid, entweder in klinischen Studien (akute und/oder chronische Diarrhoe) oder während der Erfahrung nach Markteinführung, berichtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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)

Nebenwirkungen nach Organklasse geordnet	Akute Diarrhoe	Chronische Diarrhoe ^c	Akute und chronische Diarrhoe und Erfahrung 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 , Bewusstseinsstrübung ^a , erhöhter Muskeltonus, Koordinationsstörungen ^a			Selten
Erkrankungen des Auges			
Miosis ^a			Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes^{b, d}			
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), Glossodynie ^{a, c}			Selten
Aufgeblähter Bauch	Selten		Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag	Gelegentlich		Gelegentlich
Bullöse Reaktionen ^a (einschließlich Stevens-Johnson Syndrom, toxisch 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 chronischen Durchfall oder zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheidet, wurden die Häufigkeiten aus allen klinischen Studien mit Loperamid Hydrochlorid kombiniert, einschließlich derer bei Kindern ≤ 12 Jahren (N=3683). b: Siehe Abschnitt 4.4. c: Nur bei Schmelztabletten berichtet. d: Siehe Abschnitt 4.3 e: Chronische Diarrhöen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung mit Loperamid behandelt werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.3)			

Eine Reihe der in klinischen Prüfungen und im Rahmen von Postmarketing-Erfahrungen berichteten Nebenwirkungen sind gleichzeitig Symptome der zu Grunde liegenden Diarrhoe (abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Obstipation, Flatulenz, Kopfschmerzen, Benommenheit oder Schwindel und Mundtrockenheit). Diese Symptome sind oft nur schwer von den Nebenwirkungen des Arzneimittels zu unterscheiden.

Pädiatrische Population:

Die Sicherheit von Loperamid HCl 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 Loperamid HCl untersucht. Generell gesehen, war das Nebenwirkungsprofil dieser Patientenpopulation jenem von Erwachsenen und Kindern ≥ 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei Überdosierung (einschließlich relativer Überdosierung bei Leberfunktionsstörungen) können zentralnervöse Depression (Stupor, Koordinationsstörungen, Somnolenz, Miosis, Muskelhypertonie, Atemdepression), Harnretention, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und paralytischer Ileus auftreten. Kinder können hinsichtlich der ZNS-Wirkungen empfindlicher reagieren 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.

Therapie:

Bei Symptomen einer Überdosierung kann als Antidot Naloxon verabreicht werden. Da Loperamid eine längere Wirkungsdauer als Naloxon (1-3 Stunden) hat, kann die wiederholte Gabe von Naloxon angezeigt sein. Um eine mögliche ZNS-Depression zu erkennen, sollte der Patient daher engmaschig über mindestens 48 Stunden überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Motilitätshemmer

ATC-Code: A07DA03

Loperamid ist ein synthetisches Piperidin-Derivat, das sowohl die Struktur von Haloperidol als auch die von Diphenoxylat beinhaltet. Es erhöht den Tonus im Darm, verhindert die propulsive Peristaltik und reduziert die Stuhlentleerungsfrequenz bei Diarrhöen.

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 Wirkstoffs werden unverändert renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt 7 – 15 h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Akute und Chronische Toxizität

Studien zur akuten und chronischen Toxizität von Loperamid zeigten keine signifikanten toxischen Effekte. Die orale LD₅₀ bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen lag zwischen 42 und 185 mg/kg. In chronischen Toxizitätsstudien an Ratten zeigten sich erst ab 25 mg/kg/Tag oral (entspricht etwa der 140-fachen therapeutischen Humandosis) abdominale Symptome, Hautveränderungen und Gewichtsverlust; Dosen bis 10 mg/kg/Tag oral wurden über 18 Monate gut vertragen. In Untersuchungen an Hunden, die 1,25 und 5 mg Loperamid/kg KG über 12 Monate erhielten, hatten in der 5 mg/kg Dosisgruppe die Tiere gelegentlich hämorrhagische Enteritiden (entspricht etwa der 30-fachen humantherapeutischen Dosis).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Loperamid wirkte in mehreren In-vitro- und In-vivo-Tests nicht mutagen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

In Dosen von 10 mg/kg bei Ratten und 20 mg/kg bei Kaninchen zeigte Loperamid keine Embryotoxizität, Teratogenität oder einen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Tiere. Eine Dosis von 25 mg/kg Loperamid bei Ratten war mit stark verminderter Trächtigkeitsrate, und wenn nach Beginn der Fetalentwicklung bis zum Ende der Laktationsphase verabreicht, mit vermindertem Geburtsgewicht sowie mit geringerer Gewichtszunahme der Jungtiere verbunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

50 mg Natriumcyclamat
4 mg Saccharin-Natrium
0,5 g wasserfreie Glukose
Calciumlactatmonohydrat
wasserfreie Zitronensäure
Hartfett
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat Kaliumhydrogencarbonat Natriumcarbonat
Natriumchlorid Natriumcitratdihydrat Natriumhydrogencarbonat Propylenglykol Siliciumdioxid
Trimagnesiumdicitrat Aromastoffe

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Trocken lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffröhrchen mit 10 bzw. 20 Brausetabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Röhrchen nach Tablettenentnahme wieder schließen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24707

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. Oktober 2002/13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig