

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid Tenshi 2 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Schmelztablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid entsprechend 1,85 mg Loperamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält 1 mg Aspartam (E951) pro Schmelztablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zum Einnehmen (als Schmelztabletten)

Weiß bis cremefarbene, runde Schmelztabletten mit einem eingepprägten „T“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zu Beginn der Behandlung 2 Schmelztabletten (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Schmelztablette (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid), jedoch frühestens 1 Stunde nach der Erstdosis.

Die übliche tägliche Dosis beträgt 3-4 Schmelztabletten (entsprechend 6-8 mg Loperamidhydrochlorid).

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

Jugendliche ab 12 Jahren

Zu Beginn der Behandlung und nach jedem ungeformten Stuhl 1 Schmelztablette (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid), jedoch frühestens 1 Stunde nach der Erstdosis.

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

Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamid Tenshi darf nur unter ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung erfolgen.

Kinder

Dieses Arzneimittel ist nicht für Kinder im Alter zwischen 2 und 12 Jahren bestimmt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Schmelztablette auf die Zunge legen, wo sie sich auflöst. Mit dem Speichel hinunterschlucken. Weitere Flüssigkeitsaufnahme ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Loperamid Tenshi darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Loperamidhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Kinder unter 2 Jahren.
- Durchfälle, die mit Fieber und/oder blutigem Stuhl einhergehen.
- Akuter Schub einer Colitis ulcerosa.
- Bakterielle Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger (z. B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird.
- Durchfälle, die während oder nach der Einnahme von Breitbandantibiotika auftreten (pseudomembranöse [antibiotikaassoziierte] Colitis).

Loperamidhydrochlorid darf nicht verwendet werden bei Zuständen, 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamidhydrochlorid ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zugrundeliegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, ist, wenn möglich, eine spezifische Behandlung der Ursache vorzunehmen.

Von größter Bedeutung bei der Behandlung des akuten Durchfalls ist die Verhinderung von weiteren Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten bzw. der Ausgleich dieser Verluste. Dies gilt insbesondere für

Kinder sowie gebrechliche und ältere Patienten mit akutem Durchfall. Die Verwendung von Loperamidhydrochlorid schließt die Verabreichung einer geeigneten Flüssigkeits- und Elektrolytersatztherapie nicht aus.

Da anhaltender Durchfall ein Indikator für potenziell ernstere Erkrankungen sein kann, ist Loperamidhydrochlorid nicht über einen längeren Zeitraum anzuwenden, bis die zugrunde liegende Ursache des Durchfalls untersucht wurde.

Wenn bei akutem Durchfall innerhalb von 48 Stunden keine Besserung auftritt, ist die Behandlung mit Loperamidhydrochlorid abzusetzen und ein Arzt aufzusuchen.

Loperamidhydrochlorid ist abzusetzen, sobald sich der Stuhlgang verfestigt hat oder sobald für mehr als 12 Stunden kein weiterer Stuhlgang auftritt.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamidhydrochlorid erhalten, ist die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgetriebenen Leibes zu stoppen. 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.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, ist Loperamidhydrochlorid wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten vorsichtig anzuwenden. Die Leberdysfunktion könnte eine relative Überdosierung zur Folge haben, welche ihrerseits zu einer ZNS Intoxikation führt.

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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Schmelztablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Aspartam pro Schmelztablette.

Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Loperamidhydrochlorid ein Substrat des P-Glykoproteins ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamidhydrochlorid (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 Loperamidhydrochlorid. Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Interaktion von Loperamidhydrochlorid mit P-Glykoprotein-Inhibitoren bei den empfohlenen Dosierungen ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamidhydrochlorid (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 Loperamidhydrochlorid-Konzentrationen um annähernd das 2-fache. Die

Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil resultierte in einem 4-fachen Anstieg der Spitzenplasmakonzentrationen von Loperamidhydrochlorid 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 Loperamidhydrochlorid (16 mg als Einzeldosis) und Ketoconazol, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 5-fachen Anstieg der Loperamidhydrochlorid-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

Es sind nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Loperamidhydrochlorid während der Schwangerschaft verfügbar. Tierversuche ergaben keine Hinweise darauf, dass Loperamidhydrochlorid reproduktionstoxische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Sicherheitshalber sollte die Einnahme von Loperamidhydrochlorid in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene bzw. den Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Loperamid vernachlässigbar ist. Loperamid kann vorübergehend während der Stillzeit verschrieben werden, wenn diätetische Maßnahmen nicht ausreichen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Loperamidhydrochlorid auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor. Die Ergebnisse von Tierstudien deuten nicht auf eine Wirkung von Loperamidhydrochlorid auf die Fruchtbarkeit bei therapeutischen Dosen hin.

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

Bei Durchfällen und/oder als Nebenwirkung von Loperamidhydrochlorid kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit kommen. Daher ist im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Pädiatrische Population

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.

Jugendliche $\geq$ 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 2755 Erwachsenen und Kindern im Alter von $\geq$ 12 Jahren, die an 26 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid zur Behandlung von akuter Diarrhö teilnahmen, evaluiert.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d.h. Inzidenz $\geq$ 1%) in den klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid bei akutem Durchfall waren Obstipation (2,7%), Blähungen (1,7%), Kopfschmerzen (1,2%) und Übelkeit (1,1%).

In der Tabelle sind die Nebenwirkungen unter Loperamidhydrochlorid aus den klinischen Studien (akute Diarrhö) oder aus Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Vereinbarung definiert:

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	$< 1/10.000$

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen geordnet	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen ^a anaphylaktische Reaktionen (einschl. anaphylaktischer Schock) ^a anaphylaktoide Reaktionen ^a	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Schläfrigkeit ^a	Bewusstlosigkeit ^a Stupor ^a Bewusstseinsstörung ^a erhöhter Muskeltonus ^a Koordinationsstörungen ^a	
Augenerkrankungen			Miosis ^a	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Übelkeit Flatulenz	Abdominelle Schmerzen und Beschwerden Mundtrockenheit Schmerzen im oberen Abdominaltrakt Erbrechen Dyspepsie ^a	Ileus ^a (einschließlich paralytischem Ileus) Megacolon ^a (einschließlich toxisches Megacolon ^b) Aufgeblähter Bauch Glossodynie ^c	Akute Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag	Bullöse Reaktion ^a (einschließlich Stevens-Johnson- Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme) Angioödem ^a Urticaria ^a Pruritus ^a	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention ^a	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fatigue ^a	
^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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ^c nur für Schmelztabletten berichtet				

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website:

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

4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei Überdosierung (einschließlich relativer Überdosierung aufgrund von Leberfunktionsstörungen) können ZNS-Depression (Stupor, Koordinationsstörungen, Somnolenz, Miosis, Muskelhypertonie und Atemdepression), Verstopfung, Harnverhalt und Ileus auftreten. Kinder und Patienten mit Leberfunktionsstörungen können empfindlicher gegenüber ZNS-Effekten sein.

Bei Personen, die eine Überdosis Loperamidhydrochlorid eingenommen haben, wurden kardiale Ereignisse wie QT-Intervall- und QRS-Komplex-Verlängerung, Torsades de pointes, andere schwere ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkope beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde auch über tödliche Fälle berichtet. Eine Überdosierung kann ein bestehendes Brugada-Syndrom demaskieren.

Behandlung:

Im Falle einer Überdosierung sollte eine EKG-Überwachung auf QT-Intervall-Verlängerung eingeleitet werden.

Wenn ZNS-Symptome einer Überdosierung auftreten, kann Naloxon als Antidot verabreicht werden. Da die Wirkungsdauer von Loperamidhydrochlorid länger ist als die von Naloxon (1 bis 3 Stunden), kann eine wiederholte Behandlung mit Naloxon angezeigt sein. Daher sollte der Patient mindestens 48 Stunden lang engmaschig überwacht werden, um eine mögliche Depression des zentralen Nervensystems zu erkennen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Motilitätshemmer

ATC Code: A07DA03

Loperamidhydrochlorid bindet an Opiatrezeptoren in der Darmwand, reduziert so die propulsive Peristaltik, verlängert die intestinale Transitzeit und erhöht die Resorption von Wasser und Elektrolyten. Loperamidhydrochlorid erhöht den Analsphinktertonus und reduziert dadurch Inkontinenz und Stuhldrang.

In einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie an 56 Patienten mit akuter Diarrhöe, die Loperamid erhielten, wurde der Beginn der antidiarrhoischen Wirkung innerhalb einer Stunde nach einer Einzeldosis von 4 mg beobachtet. Klinische Vergleiche mit anderen Antidiarrhoika bestätigten diesen außergewöhnlich schnellen Wirkungseintritt von Loperamid.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Loperamidhydrochlorid wird hauptsächlich von der Darmwand aufgenommen, aber auf Grund seines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus liegt die systemische Bioverfügbarkeit nur bei etwa 0,3%.

Verteilung

Verteilungsstudien an Ratten haben eine hohe Affinität zur Darmwand mit bevorzugter Rezeptorbindung in der Längsmuskelschicht gezeigt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95%, hauptsächlich an Albumin. Nicht-klinischen Daten zufolge ist Loperamidhydrochlorid ein P-Glycoprotein-Substrat.

Biotransformation

Loperamidhydrochlorid unterliegt einer fast vollständigen Extraktion und Metabolisierung durch die Leber, wo es konjugiert und über die Galle ausgeschieden wird. Die oxidative N-Demethylierung ist der wichtigste Abbauweg von Loperamidhydrochlorid und wird hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2C8 herbeigeführt. Aufgrund des sehr hohen First-Pass-Effekts bleiben die Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffes extrem niedrig.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Loperamidhydrochlorid im Menschen liegt zwischen 9 und 14 Stunden, im Mittel ungefähr bei 11 Stunden. Unverändertes Loperamid und die Hauptmetaboliten werden hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Wirkungen wurden nur bei Expositionen beobachtet, die die maximale Exposition beim Menschen deutlich überschreiten, was auf eine geringe klinische Relevanz schließen lässt.

Die nichtklinische In-vitro- und In-vivo-Bewertung von Loperamidhydrochlorid zeigt keine signifikanten kardioelektrophysiologischen Wirkungen innerhalb des therapeutisch relevanten Konzentrationsbereichs und bei signifikanten Vielfachen dieses Bereichs (bis zum 47-fachen). Bei extrem hohen Konzentrationen, wie sie bei Überdosierungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4), hat Loperamidhydrochlorid jedoch kardiale elektrophysiologische Wirkungen, die in der Hemmung von Kalium-(hERG) und Natriumströmen sowie in Arrhythmien bestehen.

In vivo und in vitro Studien mit Loperamidhydrochlorid und Loperamidhydrochloridoxid, einem Prodrug von Loperamidhydrochlorid, wurden keine Hinweise auf mutagene Wirkungen gefunden. Karzinogenitätsstudien mit Loperamidhydrochlorid ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potenzial.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nach Verabreichung maternaler, nicht toxischer Dosen keine relevanten Auswirkungen auf die Fertilität, embryofetale Entwicklung und Laktation beobachtet. Es wurden keine Hinweise auf Teratogenität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pullulan (E1204)
Mannitol (E421)
Natriumhydrogencarbonat (E500)
Aspartam (E951)
Polysorbat 80 (E433)
Pfefferminz-Aroma (Mais maltodextrin, Aromastoffe und modifizierte Wachsmaisstärke, E1450)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:
6 Schmelztabletten
10 Schmelztabletten
12 Schmelztabletten

Blister aus PVC/Polyamid/Aluminium/PVC mit Folien-Abziehdeckel aus Papier/PET/Aluminium.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zur Entnahme der Schmelztablette aus dem Blister:

- Folie am Rand anheben
- Folie vollständig abziehen
- Schmelztablette aus dem Blister kippen

Die Schmelztablette nicht durch den Blister drücken.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tenshi Kaizen B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140894

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.