

Datum: 08.01.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121227-26215-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Loperamid - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: PL/H/PSUR/0012/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller rezeptpflichtigen **Loperamid** – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

[...]

<Produkt> darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - Kindern unter 8 Jahren wegen einer eventuell zu hohen Einzeldosis
-
- Es sind seltene Fälle von Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren bekannt, in denen die Loperamid-Behandlung, vor allem bei unsachgemäßer Dosierung, zum schwer beherrschbaren Zustandsbild eines paralytischen Ileus geführt hat.
-
- 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.



Im Allgemeinen darf Imodium nicht eingenommen werden, wenn eine Hemmung der Peristaltik wegen möglicher Risiken von Folgeerkrankungen zu vermeiden ist. Diese schließen Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon ein. Imodium 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 Imodium ist rein symptomatisch. Wenn eine kausale Therapie zur Verfügung steht, sollte stets diese durchgeführt werden.

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. Ist innerhalb von 48 Stunden keine klinische Besserung zu beobachten, muss Imodium abgesetzt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Imodium 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.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, soll Imodium aufgrund des eingeschränkten First-pass-Metabolismus bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da die Anwendung zu einer relativen Überdosierung und in weiterer Folge zu einer ZNS-Toxizität führen kann. Imodium soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden.

<Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.>*

Kinder

Es ist wichtig, auf einen ausreichenden Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten zu achten.

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

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 (2mg bis max. 8mg 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Schwangerschaft

Obwohl es keinerlei Hinweise auf eine teratogene oder embryotoxische Wirkung gibt, ist, vor allem während des ersten Trimesters der Schwangerschaft, das Risiko des Einsatzes von Loperamid sorgfältig gegen den zu erwartenden Therapieerfolg abzuwägen.

Stillzeit

Geringe Mengen von Loperamid können in der Muttermilch auftreten. Daher wird eine Anwendung von Imodium 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 $\geq 1\%$) 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 ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen nach Organklasse geordnet	Akute Diarrhoe	Chronische Diarrhoe^e	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			
Hautauschlag	Gelegentlich		Gelegentlich
Bullöse Reaktionen^a (einschließlich Stevens-Johnson Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem^a, Urticaria^a,			Selten





Pruritus^a			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			
Harnretention ^a			Selten
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
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, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Obstipation, Flatulenz, Kopfschmerzen, Benommenheit oder Schwindel). 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.

[...]

4.9 Überdosierung

[...]

Symptome

Bei Überdosierung (einschließlich relativer Überdosierung infolge Leberfunktionsstörung) 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.





Therapie

Bei Symptomen einer Überdosierung kann als Antidot Naloxon verabreicht werden. Da Loperamid eine längere Wirkungsdauer als Naloxon (1-3 Std) 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.

[...]

* Nur anführen wenn zutreffend.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

