Enterobene 2 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 42,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Gravur „L“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung akuter und chronischer Diarrhoen.

- Akute Diarrhoen, die mit anderen Maßnahmen (Diät, Substitution von Wasser und Elektrolyten) nicht beherrscht werden konnten und bei denen die Gabe von Antibiotika nicht indiziert ist.
- Chronische Diarrhoen: Loperamidhydrochlorid soll nur in den Fällen, in denen keine infektiöse oder toxische Ursache nachweisbar ist und bei denen diätetische Maßnahmen (wie stopfende, pektinreiche Diät) sich als nicht ausreichend erwiesen haben - und dann wenn möglich nur vorübergehend - verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

– ***Akute Durchfälle:***

2 Tabletten (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) als Erstdosis, danach 1 Tablette (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) nach jedem ungeformten Stuhlgang. Pro Tag sollen nicht mehr als 8 Tabletten (entsprechend 16 mg Loperamidhydrochlorid) eingenommen werden, da schwere Obstipationen auftreten können.

– ***Chronische Durchfälle:***

2 Tabletten (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) täglich als Erstdosis. Diese Dosis sollte dann soweit angepasst werden, bis 1-2 feste Stühle pro Tag erreicht sind, wobei für gewöhnlich die Erhaltungsdosis bei 1- 4 Tabletten pro Tag liegt. Pro Tag dürfen nicht mehr als 8 Tabletten (entsprechend 16 mg Loperamidhydrochlorid) eingenommen werden, da schwere Obstipationen auftreten können.

Jugendliche über 12 Jahre:

– ***Akute Durchfälle:***

1 Tablette (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) als Erstdosis und nach jedem ungeformten Stuhlgang. Eine tägliche Dosis von 1 Tablette (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) pro 10 kg KG darf nicht überschritten werden. Pro Tag dürfen jedoch nicht mehr als 8 Tabletten eingenommen werden.

– ***Chronische Durchfälle:***

2 Tabletten (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) täglich als Erstdosis. Diese Dosis sollte dann soweit angepasst werden, bis 1-2 feste Stühle pro Tag erreicht sind, wobei für gewöhnlich die Erhaltungsdosis bei 1- 4 Tabletten pro Tag liegt. Eine tägliche Dosis von 1 Tablette (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) pro 10 kg KG darf nicht überschritten werden. Pro Tag dürfen jedoch nicht mehr als 8 Tabletten eingenommen werden.

Bei längerdauernder Verabreichung sollte eine schrittweise Dosisreduktion versucht werden.

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts sind Enterobene 2 mg Filmtabletten für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen:

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Leberfunktionsstörungen:

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, sollen Enterobene 2 mg Filmtabletten bei solchen Patienten aufgrund des eingeschränkten First-pass-Metabolismus mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) geschluckt werden.

Dauer der Anwendung

Eine langfristige Anwendung (länger als 4 Wochen) bedarf der ärztlichen Verlaufsbeobachtung.

4.3 Gegenanzeigen

Enterobene 2 mg-Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Be-

standteile
- Kindern unter 12 Jahren wegen einer eventuell zu hohen Einzeldosis
- akuter Dysenterie, welche mit Blut im Stuhl und/oder hohem Fieber einhergeht
- akuten Schüben einer Colitis ulcerosa
- Colitis pseudomembranosa, 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 dürfen Enterobene 2 mg-Filmtabletten nicht eingenommen werden, wenn eine Hemmung der Peristaltik wegen möglicher Risiken von Folgeerkrankungen zu vermeiden ist. Diese schließen Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon ein.
Enterobene 2 mg-Filmtabletten müssen sofort bei Auftreten von Obstipation, Subileus, Ileus oder einer Aufblähung des Bauches abgesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung der Diarrhoe mit Enterobene 2 mg-Filmtabletten ist rein symptomatisch, wenn eine kausale Therapie zur Verfügung steht, sollte stets diese durchgeführt werden.
Obwohl keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, sollen Enterobene 2 mg Filmtabletten 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. Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollen engmaschig auf Anzeichen einer ZNS-Toxizität überwacht werden. Enterobene 2 mg Filmtabletten soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur unter ärztlicher Kontrolle verwendet 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. Wenn trotz Normalisierung des Stuhles andere Symptome (z.B. das Fieber) anhalten oder wenn bei akuter Diarrhoe innerhalb von 48 Stunden keine Besserung eintritt, ist Loperamidhydrochlorid sofort abzusetzen. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen.
Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Enterobene 2 mg Filmtabletten 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.

Jugendliche

Da die Ansprechbarkeit auf Loperamidhydrochlorid bei Jugendlichen sehr variieren kann, ist die Behandlung mit größter Vorsicht und nur unter ärztlicher Kontrolle durchzuführen.
Es ist wichtig, auf einen ausreichenden Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten zu achten.
Eine langfristige Anwendung (länger als 4 Wochen) bedarf der ärztlichen Verlaufsbeobachtung.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enterobene 2 mg-Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Chinidin, Verapamil oder Ketoconazol können Anzeichen für eine Atemdepression ausgelöst werden.
Präklinische Daten haben gezeigt, dass Loperamidhydrochlorid ein P-Glykoprotein Substrat ist. Darüber hinaus wird Loperamidhydrochlorid hauptsächlich über CYP3A4 und CYP2C8 verstoffwechselt. 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 Loperamidhdrochlorid- Plasmaspiegel. Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Interaktion von Loperamidhydrochlorid in den empfohlenen Dosierungen (2 mg bis max. 8 mg pro Tag) mit P-Glykoprotein-Inhibitoren ist unbekannt.
Eine gleichzeitige Verabreichung von Loperamidhydrochlorid (4 mg Einzeldosis) und Itraconazol, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, führte zu einem 3- bis 4-fachen Anstieg der Loperamidhydrochlorid- Plasmakonzentrationen. In derselben Studie steigerte der CYP2C8 Inhibitor, Gemfibrozil, Loperamidhydrochlorid um ungefähr das 2-fache. Die Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil resultierte in einem 4-fachen Anstieg der Spitzenplasmaspiegel von Loperamidhydrochlorid 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.
Die gleichzeitige Anwendung von Loperamidhydrochlorid (16 mg Einzeldosis) und Ketoconazol, einem

Inhibitor von CAP3A4 und P-Glykoprotein, führte zu einem 5-fachen Anstieg der Loperamidhydrochlorid-Plasmaspiegel. Dieser Anstieg ging laut Pupillometrie-Messungen mit keinen erhöhten pharmakodynamischen Effekten einher.
Die gleichzeitige Anwendung mit oralem Desmopressin führte zu einem 3-fachen Anstieg der Desmopressin-Plasmaspiegel, was höchstwahrscheinlich auf eine verringerte gastrointestinale Motilität zurückzuführen ist.
Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften den Effekt von Loperamidhydrochlorid potenzieren können und dass Arzneimittel, die die gastrointestinale Passage beschleunigen, seinen Effekt vermindern können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Loperamidhydrochlorid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Geringe Mengen von Loperamidhydrochlorid können in der Muttermilch auftreten. Daher wird eine Anwendung von Loperamidhydrochlorid 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 Loperamidhydrochlorid eingenommen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene und Jugendliche ≥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 (Ergebnisse von 3076 Erwachsenen und Kindern ≥ 12 Jahren dar, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid zur Behandlung von Diarrhoe teilnahmen. Von diesen wurden 26 Studien zur akuten Diarrhoe (N= 2755) und 5 zur chronischen Diarrhoe (N= 321) durchgeführt.) 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***	***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], Bewusstseinstrübung[a], erhöhter Muskeltonus, Koordinationsstörungen[a]			Selten
Erkrankungen des Auges			
Miosis[a]			Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[b,c]			
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Häufig	Häufig	Häufig
Abdominelle Schmerzen und Beschwerden,	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

Mundtrockenheit			
Schmerzen im oberen Abdominaltrakt, Erbrechen	Gelegentlich		Gelegentlich
Dyspepsie		Gelegentlich	Gelegentlich
Ileus[a] (einschließlich paralytischem Ileus), Megacolon[a] (einschließlich toxisches Megacolon[b]), Glossodynie[a]			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], 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: siehe Abschnitt 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.

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 Diarrhoe mit Loperamidhydrochlorid 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 direkt 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 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 Loperamidhydrochlorid 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Motilitätshemmer
ATC-Code: A07DA03
Der in Enterobene 2 mg-Filmtabletten enthaltene Wirkstoff Loperamidhydrochlorid ist ein spezifisches und lang wirksames Antidiarrhoikum, das durch seine Bindung an Opiatrezeptoren in der Darmwand wirksam wird. Die propulsive Peristaltik wird vermindert, die Darmpassagezeit verlängert und der Tonus im Bereich der Darmwand und der Sphinkteren erhöht sich, wodurch Inkontinenz und Stuhldrang reduziert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Loperamidhydrochlorid unterliegt einem hohen First-pass-Metabolismus, so dass die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Loperamidhydrochlorid sehr gering ist.
Maximale Plasmaspiegel werden nach 3-5 Stunden erreicht.
Loperamidhydrochlorid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke.
Der Wirkstoff wird zu einem Drittel unverändert und zu etwa zwei Dritteln metabolisiert über die Faeces ausgeschieden. Weniger als 2% des Wirkstoffes werden unverändert renal eliminiert.
Die Plasma-Eliminationszeit beträgt 7-15 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität
In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten mit Dosierungen bis zu 40 mg Loperamidhydrochlorid/100 g Nahrung über einen Zeitraum von 6-18 Monaten war die Mortalitätsrate bei den weiblichen Tieren erhöht. In Untersuchungen an Hunden, die 1,25 und 5 mg Loperamidhydrochlorid/kg KG über 12 Monate erhielten, hatten in der 5 mg/kg-Dosisgruppe 5 von 6 Tieren gelegentlich hämorrhagische Enteritiden, ein Tier verstarb.
Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Loperamidhydrochlorid wirkte in mehreren In-vitro- und In-vivo-Tests nicht mutagen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.
Reproduktionstoxizität
Untersuchungen zur Reproduktions- und Embryotoxizität an Ratten zeigten nach Verabreichung einer Dosis von 40 mg Loperamidhydrochlorid/100 g Futter deutlich maternaltoxische Effekte und eine stark verminderte Trächtigkeitsrate.
Bei Kaninchen wurden nach oraler Verabreichung bei 5, 20 und 40 mg/kg KG maternaltoxische Effekte und erhöhte Embryoletalität beobachtet. Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt.
Fertilitätsprüfungen an Ratten haben für die Männchen keine Fertilitätsstörungen ergeben. Bei den Weibchen wurde bei einer Dosis von 40 mg/100 g Futter eine vollständige Fertilitätshemmung beobachtet; bei der nächstniedrigen Dosis (10 mg/100 g Futter) traten keine Effekte auf.
Bei Verabreichung vom Beginn der Fetalentwicklung bis zum Ende der Laktationsphase traten bei Ratten nach 40 mg/ 100 g Futter verminderte Geburtsgewichte sowie eine geringere Gewichtszunahme der Jungtiere bis zum Ende der Laktation auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Copolyvidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Hypromellose
Macrogol 6000
Silicon-Antischaumemulsion SE4

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern
In der orginal Verpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel: Aluminium-/PVC-Folien-Blister.
Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel.
10, 20 und 50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–20713

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

5. Dezember 1994 / 20. Oktober 2011

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.