

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung von Diarrhoeen, sofern keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Eine langfristige Anwendung bedarf der ärztlichen Verlaufsbeobachtung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Erwachsene**

Bei akuten Durchfällen zu Beginn der Behandlung 2 Filmtabletten **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) und danach nach jedem ungeformten Stuhl jeweils 1 Filmtablette **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 8 Filmtabletten **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 16 mg Loperamidhydrochlorid) soll nicht überschritten werden.

Bei chronischen Durchfällen: 2 Filmtabletten **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) täglich.

Kinder über 8 Jahre

Bei akuten Durchfällen zu Beginn der Behandlung und nach jedem ungeformten Stuhl 1 Filmtablette **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Filmtabletten **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) soll nicht überschritten werden.

Bei chronischen Durchfällen: 1 Filmtablette **Loperamid-ratiopharm® 2 mg** (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) täglich.

Kinder zwischen 2 und 8 Jahre

Bei Kindern zwischen 2 und 8 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung 0,04 mg Loperamidhydrochlorid pro kg Körpergewicht täglich. Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Kinder unter 2 Jahre

Loperamid 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

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 und Dauer der Anwendung

Einnahme der Filmtabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit.

Wenn bei akuten Durchfällen 48 Stunden nach Therapiebeginn keine klinische Besserung eingetreten ist, sollte **Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten** abgesetzt werden.

Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten sollte ohne ärztliche Aufsicht nicht länger als 4 Wochen angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten darf nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - wenn aufgrund des möglichen Risikos von Folgeerscheinungen (einschließlich Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon) eine Hemmung der Peristaltik vermieden werden muss. Loperamid muss bei Auftreten von Obstipation, aufgetriebener Leib oder Ileus sofort abgesetzt werden.
 - bei Kindern bis 8 Jahre (Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamidhaltigen Arzneimitteln, wie z. B. **Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten**, behandelt werden.)
- Bei Kindern zwischen 2 und 8 Jahren muss die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet werden (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist **Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten** für diese Altersgruppe nicht geeignet. Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten 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 Loperamid ist nur symptomatisch. Wann immer eine zugrunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, sollte – sofern angemessen – eine spezifische Behandlung vorgenommen werden.

Bei Patienten mit Durchfall, insbesondere bei Kindern, kann es zu großen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kommen. In diesen Fällen ist die wichtigste Behandlungsmaßnahme der angemessene Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten. Loperamid sollte Kindern von 2 bis 8 Jahren nicht ohne ärztliche Aufsicht und Verschreibung gegeben werden.

Den Patienten sollte geraten werden, Loperamid abzusetzen und ihren Arzt zu informieren, wenn bei akutem Durchfall innerhalb von 48 Stunden keine Besserung auftritt.

Bei AIDS-Patienten, die Loperamid zur Durchfallbehandlung 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 Loperamid behandelt.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, sollte Loperamid wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. Patienten mit Leberdysfunktion sollten engmaschig auf Anzeichen einer ZNS-Toxizität überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten** nicht einnehmen.

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 CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibitor, 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 Benommenheit 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 CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibitor, 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 Stelle bisher nicht bestätigt werden.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Loperamid sollte daher in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Loperamid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Loperamid in der Stillzeit nicht angewendet 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 oder bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamid wurde an 3076 Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamid zur Behandlung von Diarrhoe teilnahmen, evaluiert. In 26 dieser Studien wurde akute Diarrhoe (n = 2755) und in

5 Studien chronische Diarrhoe (n = 321) behandelt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d.h. Inzidenz $\geq 1\%$) in den klinischen Studien mit Loperamid bei akutem Durchfall waren Obstipation (2,7%), Flatulenz (1,7%), Kopfschmerzen (1,2%) und Übelkeit (1,1%). In den klinischen Studien zu chronischer Diarrhoe waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (d.h. Inzidenz $\geq 1\%$) Flatulenz (2,8%), Obstipation (2,2%), Übelkeit (1,1%) und Schwindel (1,2%).

Die in Tabelle 1 aufgeführten Angaben sind das Ergebnis von 3076 Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamid zur Behandlung von Diarrhoe teilnahmen. In 26 dieser Studien wurde akute Diarrhoe (n = 2755) und in 5 Studien chronische Diarrhoe (n = 321) behandelt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	$\geq 1/10$
<i>Häufig</i>	$\geq 1/100$; $< 1/10$
<i>Gelegentlich</i>	$\geq 1/1.000$; $< 1/100$
<i>Selten</i>	$\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$
<i>Sehr selten</i>	$< 1/10.000$
<i>Nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden

Da im Beurteilungsprozess der nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nicht zwischen chronischer und akuter Indikation oder Erwachsenen und Kindern differenziert wurde, sind die Nebenwirkungen unabhängig von der Indikation und dem Alter der Patienten aufgeführt. Die nach Markteinführung berichteten Neben-

wirkungen sind in Systemorganklassen geordnet und nach MedDRA kodiert.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktische Reaktion (einschließlich anaphylaktischem Schock), anaphylaktoide Reaktion.

Erkrankungen des Nervensystems

Somnolenz, Bewusstseinsverlust, Stupor, vermindertes Bewusstsein, erhöhter Muskeltonus, abnormale Koordination

Augenerkrankungen

Miosis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Ileus (einschließlich paralytischer Ileus), Megacolon (einschließlich toxisches Megacolon), Glossodynie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bullöse Eruption (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem, Urtikaria, Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Müdigkeit

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Loperamid wurde an 607 Patienten im Alter von 10 Tagen bis 13 Jahren, die an 13 kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien mit Loperamid zur Behandlung von akuter Diarrhoe teilnahmen, evaluiert. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen bei dieser Patientengruppe ähnlich dem, das in klinischen Studien mit Loperamid bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 12 Jahren und älter gesehen wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Loperamid bei Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren in klinischen Studien beobachtet wurden.

Systemorganklasse	Indikation	
	Akute Diarrhoe (n = 2755)	Chronische Diarrhoe (n = 321)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Schwindel	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Häufig	Häufig
Bauchschmerzen (einschließlich Krämpfe), Bauchbeschwerden, Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen	Gelegentlich	
Dyspepsie		Gelegentlich
Aufgetriebener Leib	Selten	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	Gelegentlich	

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle einer Überdosierung (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.

Behandlung

Bei Auftreten von Zeichen einer Überdosierung kann der Opioidantagonist Naloxon versuchsweise als Antidot eingesetzt werden.

Da Loperamid eine längere Wirkdauer als Naloxon (1–3 Stunden) hat, 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.

Um noch im Magen vorhandene Wirkstoffreste zu entfernen, kann gegebenenfalls eine Magenspülung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika, 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 Stuhleerungsfrequenz im Falle von Durchfällen. Loperamid ist ein Agonist an peripheren Opioid-Rezeptoren.

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, Tabletten 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.

Metabolisierung

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.

Ausscheidung

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 denjenigen bei Erwachsenen ähnlich sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Studien zur akuten Toxizität mit *Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten* zeigten keine spezifischen toxischen Effekte.

b) Chronische Toxizität

Studien mit *Loperamid-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten* zeigten keine spezifischen toxischen Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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.

d) Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien wurden bei der Applikation von maternal nicht toxischen Dosen keine toxikologisch relevanten Effekte auf Fertilität, Embryoletalität und Laktation beobachtet. Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt. Beim Menschen konnte Loperamid in der Muttermilch nachgewiesen werden. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol, Simeticon, Methylcellulose, Sorbinsäure (E 200).

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 Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 20 Filmtabletten
Packung mit 50 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

10648.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Mai 1991

Datum der Verlängerung der Zulassung:
16. April 2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt