

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Loperamid 2 Heumann

Tabletten mit 2 mg Loperamidhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, oblonge Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Diarrhöen, 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 Tabletten Loperamid 2 Heumann (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) und danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Tablette Loperamid 2 Heumann (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 8 Tabletten Loperamid 2 Heumann (entsprechend 16 mg Loperamidhydrochlorid) soll nicht überschritten werden.

Bei chronischen Durchfällen: 2 Tabletten Loperamid 2 Heumann (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid) täglich.

Kinder ab 8 Jahren

Bei akuten Durchfällen zu Beginn der Behandlung und nach jedem ungeformten Stuhl 1 Tablette Loperamid 2 Heumann (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Tabletten Loperamid 2 Heumann (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) soll nicht überschritten werden.

Bei chronischen Durchfällen: 1 Tablette Loperamid 2 Heumann (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid) täglich.

Kinder ab 2 bis unter 8 Jahre

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts darf Loperamid 2 Heumann in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden. Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Kinder unter 2 Jahren

Loperamidhydrochlorid ist kontraindiziert bei Kindern unter 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Beeinträchtigte 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.

Beeinträchtigte Leberfunktion

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

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

Wenn bei akuten Durchfällen 48 Stunden nach Therapiebeginn keine klinische Besserung eingetreten ist, sollte Loperamid 2 Heumann abgesetzt werden.

Loperamid 2 Heumann sollte ohne ärztliche Aufsicht nicht länger als 4 Wochen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Loperamidhydrochlorid darf nicht angewendet werden, wenn aufgrund des möglichen Risikos von Folgeerscheinungen (einschließlich Ileus, Megacolon und toxisches Megacolon) eine Hemmung der Peristaltik vermieden werden muss. Loperamidhydrochlorid muss bei Auftreten von Obstipation, aufgetriebenem Leib oder Ileus sofort abgesetzt werden.
- Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamid-haltigen Arzneimitteln behandelt werden.
Bei Kindern zwischen 2 und 8 Jahren muss die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet werden. Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts ist Loperamid 2 Heumann für diese Altersgruppe nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2). Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.
- Loperamidhydrochlorid 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 Loperamidhydrochlorid ist nur symptomatisch. Wann immer eine zugrunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, soll-

te – 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.

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

Bei AIDS-Patienten, die Loperamidhydrochlorid 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 Kolitis und wurden mit Loperamidhydrochlorid behandelt.

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

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.

nen. 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

Auch wenn es keine Anzeichen dafür gibt, dass Loperamidhydrochlorid teratogene oder embryotoxische Eigenschaften besitzt, sollte der erwartete therapeutische Nutzen gegen mögliche Risiken abgewogen werden, bevor Loperamidhydrochlorid in der Schwangerschaft verabreicht wird, insbesondere während des ersten Trimenons.

Stillzeit

Loperamid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Loperamid in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 oder bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene und Kinder ≥ 12 Jahre

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3.076 Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren, die an 31 kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid zur Behandlung von Diarrhö teilnahmen, evaluiert. In 26 dieser Studien wurde akute Diarrhö ($n = 2.755$) und in 5 Studien chronische Diarrhö ($n = 321$) behandelt.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien (bei akuter oder chronischer Diarrhö oder beidem) aufgeführt.

Nebenwirkungen nach Markteinführung

Die Auswertung der Nebenwirkungen nach Markteinführung unterscheidet nicht zwischen Anwendung bei akutem und chronischem Durchfall oder zwischen Erwachsenen und Kindern; die unten angegebenen Nebenwirkungen beinhalten daher die kombinierten Indikationen und Populationen. Die Nebenwirkungen nach Markteinführung sind unten nach Systemorganklassen und dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term (PT) aufgelistet.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock), anaphylaktoide Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit, Stupor, Bewusstseinsstrübung, erhöhter Muskeltonus, Koordinationsstörungen

Erkrankungen des Auges

Miosis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Fatigue

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 607 Patienten im Alter von 10 Tagen bis 13 Jahren, die an 13 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid zur Behandlung von akuter Diarrhö teilnahmen, evaluiert. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen bei dieser Patientengruppe ähnlich dem, das in klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid 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 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, 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen geordnet	Akute Diarrhö (n = 2.755)	Chronische Diarrhö (n = 321)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Schwindel	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Häufig	Häufig
Abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
Schmerzen im oberen Abdominaltrakt, Erbrechen	Gelegentlich	–
Dyspepsie	–	Gelegentlich
aufgetriebener Leib	Selten	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	Gelegentlich	–

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 ggf. eine Magenspülung durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika, Motilitätshemmer
ATC-Code: A07DA03

Loperamid ist ein Piperidin-Derivat, das sowohl die Struktur von Haloperidol, als auch die von Diphenoxylat beinhaltet. Die motilitätshemmenden Eigenschaften erhöhen den Tonus im Darm, vermindern die propulsive Peristaltik und reduzieren damit die Stuhlfrequenz. Die antisekretorischen Wirkungen vermindern die Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten und führen damit zu einer Änderung der Stuhlkonsistenz. 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 Stunden erreicht. Loperamid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in geringem Maß 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 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Loperamid zeigte in tierexperimentellen Studien mit einmaliger oder wiederholter Verabreichung keine spezifischen toxischen Effekte.

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 tumorogenes Potential.

In Studien an Ratten zur Reproduktionstoxizität führten sehr hohe Dosen (40 mg/kg) zu einer erniedrigten Fertilitätsrate, sowie zu einer Beeinträchtigung der fetalen Überlebensfähigkeit in Verbindung mit einer maternalen Toxizität. Niedrigere Dosierungen von Loperamid hatten weder einen Einfluss auf die maternale oder fetale Gesundheit noch auf die peri- oder postnatale Entwicklung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Al-Bliester
Packungen mit 10, 20 und 50 Tabletten
Klinikpackung (gebündelt) mit 250 (5 x 50) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

14306.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
30.04.1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28.06.2002

10. Stand der Information

06/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt