

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enterobene 2 mg - Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Gravur „L“

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1. Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung akuter und chronischer Diarrhoen bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

- 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 soll 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 ab 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 Körpergewicht 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 soll 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 Körpergewicht darf nicht überschritten werden. Pro Tag dürfen jedoch nicht mehr als 8 Tabletten eingenommen werden.

Bei längerdauernder Verabreichung sollte eine schrittweise Dosisreduktion versucht werden.

Kinder unter 12 Jahre:

Enterobene 2 mg - Filmtabletten sind für Kinder unter 12 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion:

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten von Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zur Verfügung stehen, sollen Enterobene 2 mg - Filmtabletten wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder unter 12 Jahren
- Zustände, 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.
- Durchfälle, die mit Fieber und/oder blutigem Stuhl einhergehen (z. B. bei akuter Dysenterie)
- akuter Schub einer Colitis ulcerosa
- Durchfälle, die während oder nach der Einnahme von Breitspektrum-Antibiotika auftreten (pseudomembranöse [antibiotikaassoziierte] Colitis)

- bakterielle Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger (z. B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird.

#### 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, sollte, wenn möglich, eine spezifische Behandlung der Ursache vorgenommen werden.

Bei Durchfall kann es zu großen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kommen. Deshalb muss als wichtigste Behandlungsmaßnahme bei Durchfall auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten geachtet werden.

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 Loperamidhydrochlorid erhalten, soll die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgeblähten Bauches 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 Loperamidhydrochlorid behandelt.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, sollen Enterobene 2 mg - Filmdoublets wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. Patienten mit Leberdysfunktion sollen engmaschig auf Anzeichen einer ZNS-Toxizität überwacht werden. Enterobene 2 mg - Filmdoublets soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden.

In Verbindung mit Überdosierung wurde über kardiale Ereignisse, einschließlich QT-Verlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes und Torsades 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.

#### 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.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enterobene 2 mg - Filmdoublets nicht einnehmen.

#### 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Loperamid ein Substrat des P-Glykoproteins ist. Darüber hinaus wird Loperamid hauptsächlich über CYP3A4 und CYP2C8 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (16 mg 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 Einzeldosis) und **Itraconazol**, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 3- bis 4-fachen Anstieg der Loperamid-

Plasmakonzentrationen. In derselben 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 in 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 Loperamid (16 mg Einzeldosis) und **Ketoconazol**, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 5-fachen Anstieg der Loperamid-Plasmakonzentration. 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-Plasmakonzentration, 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

Loperamidhydrochlorid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Loperamid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher soll Loperamid in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

#### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen. Bei Durchfällen oder als Nebenwirkung von Loperamidhydrochlorid kann es zu Müdigkeit, Schwindel oder Schläfrigkeit kommen. Daher ist im Straßenverkehr und bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

#### **4.8. Nebenwirkungen**

##### Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3076 Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen, die an 31 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der 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 Loperamidhydrochlorid bei akutem Durchfall waren: Obstipation (2,7 %), Blähungen (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  $\geq 1$  %): Blähungen (2,8 %), Obstipation (2,2 %), Übelkeit (1,2 %) und Schwindelgefühl (1,2 %).

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien und auch die Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

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).

| <b>Nebenwirkungen nach Systemorganklassen geordnet</b>                                                                                                                                                  | <b>Akute Diarrhoe (n=2755)</b> | <b>Chronische Diarrhoe (n=321)</b> | <b>Akute und chronische Diarrhoe und Erfahrungen nach Markteinführung</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>                                                                                                                                                             |                                |                                    |                                                                           |
| Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>a</sup> , anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock) <sup>a</sup> , anaphylaktoide Reaktionen <sup>a</sup>                                 |                                |                                    | Selten                                                                    |
| <b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>                                                                                                                                                            |                                |                                    |                                                                           |
| Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                           | Häufig                         | Gelegentlich                       | Häufig                                                                    |
| Schwindel                                                                                                                                                                                               | Gelegentlich                   | Häufig                             | Häufig                                                                    |
| Schläfrigkeit <sup>a</sup>                                                                                                                                                                              |                                |                                    | Gelegentlich                                                              |
| Bewusstlosigkeit <sup>a</sup> , Stupor <sup>a</sup> , Bewusstseinstörung <sup>a</sup> , erhöhter Muskeltonus, Koordinationsstörungen <sup>a</sup>                                                       |                                |                                    | Selten                                                                    |
| <b><i>Augenerkrankungen</i></b>                                                                                                                                                                         |                                |                                    |                                                                           |
| Miosis <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                     |                                |                                    | Selten                                                                    |
| <b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts<sup>b,c</sup></i></b>                                                                                                                                     |                                |                                    |                                                                           |
| 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 <sup>a</sup> (einschließlich paralytischem Ileus), Megacolon <sup>a</sup> (einschließlich toxisches Megacolon <sup>b</sup> )                                                                      |                                |                                    | Selten                                                                    |
| Aufgeblähter Bauch                                                                                                                                                                                      | Selten                         |                                    | Selten                                                                    |
| Akute Pankreatitis                                                                                                                                                                                      |                                |                                    | Nicht bekannt                                                             |
| <b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>                                                                                                                                            |                                |                                    |                                                                           |
| Hautausschlag                                                                                                                                                                                           | Gelegentlich                   |                                    | Gelegentlich                                                              |
| Bullöse Reaktionen <sup>a</sup> (einschließlich Stevens-Johnson Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem <sup>a</sup> , Urticaria <sup>a</sup> , Pruritus <sup>a</sup> |                                |                                    | Selten                                                                    |
| <b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>                                                                                                                                                      |                                |                                    |                                                                           |
| Harnretention <sup>a</sup>                                                                                                                                                                              |                                |                                    | Selten                                                                    |
| <b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>                                                                                                                              |                                |                                    |                                                                           |
| Fatigue <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                    |                                |                                    | 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 Loperamidhydrochlorid kombiniert, einschließlich derer bei Kindern ≤ 12 Jahren (n=3683).

b: Siehe Abschnitt 4.4.

c: Siehe Abschnitt 4.3.

### 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 Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in klinischen Studien ähnlich.

### Hinweise

Einige unerwünschte Ereignisse, die während der klinischen Studien und nach Markteinführung von Loperamidhydrochlorid berichtet wurden, sind häufig Symptome der zu Grunde liegenden diarrhöischen Symptomatik (Bauchschmerzen/-beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Obstipation und Blähungen). Diese Symptome sind häufig schwer von den Nebenwirkungen des Arzneimittels zu unterscheiden.

### **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 über das

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

Im Fall einer Überdosierung von Loperamidhydrochlorid (einschließlich einer relativen Überdosierung aufgrund einer hepatischen Dysfunktion) können ZNS-Depression (Stupor, anormale Koordination, Somnolenz, Miosis, erhöhter Muskeltonus und Atemdepression), Harnretention, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und paralytischer Ileus auftreten. Kinder können für ZNS-Wirkungen empfindlicher sein als Erwachsene.

Bei Personen mit Überdosierung von Loperamid wurden kardiale Ereignisse, wie QT-Intervallverlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes, Torsades de pointes, sonstige schwere ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkopen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Auch über Todesfälle wurde berichtet. Überdosierung kann ein vorhandenes Brugada-Syndrom demaskieren.

Bei Personen, die Loperamid in übermäßig hohen Dosierungen missbraucht, wissentlich falsch angewendet oder absichtlich überdosiert haben, wurden nach dem Absetzen Fälle eines Arzneimittelentzugssyndroms beobachtet.

### Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollte eine EKG-Überwachung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls erfolgen.

Bei ZNS-Symptomen nach Überdosierung kann versuchsweise der Opioidantagonist Naloxon als Antidot eingesetzt werden. Da Loperamid eine längere Wirkungsdauer als Naloxon (1-3 Stunden) hat, kann die wiederholte Gabe von Naloxon angezeigt sein. Der Patient sollte daher engmaschig über mindestens 48 Stunden überwacht werden, um ein mögliches (Wieder-) Auftreten von Überdosierungserscheinungen zu erkennen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Motilitätshemmer, ATC-Code: A07DA03

Loperamid bindet an den Opiatrezeptor in der Darmwand und reduziert so die propulsive Peristaltik, verlängert die intestinale Transitzeit und erhöht die Resorption von Wasser und Elektrolyten. Loperamid verändert nicht die physiologische Darmflora. Loperamid erhöht den Analsphinktertonus.

### 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Loperamid wird hauptsächlich von der Darmwand aufgenommen, aber aufgrund 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 Loperamid ein P-Glykoprotein-Substrat. Loperamidhydrochlorid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke.

#### Biotransformation

Beim Menschen wird Loperamid aus dem Darm gut resorbiert, unterliegt aber 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 Loperamid 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 Loperamid 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.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Pädiatriepatienten durchgeführt. Man geht jedoch davon aus, dass die Pharmakokinetik und die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bei dieser Patientenpopulation ähnlich sind wie bei erwachsenen Patienten.

### 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizitätsstudien mit Loperamid zeigten keine spezifische Toxizität.

Nichtklinische *in-vitro* und *in-vivo*-Auswertungen zu Loperamidhydrochlorid zeigen weder innerhalb des therapeutisch relevanten Konzentrationsbereichs noch bei signifikanten Vielfachen dieses Bereichs (bis zu 47-fach) signifikante kardiale elektrophysiologische Wirkungen. Allerdings hat Loperamidhydrochlorid in extrem hohen Konzentrationen, die mit Überdosierungen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.4), kardiale elektrophysiologische Wirkungen, die in der Hemmung von Kalium- (hERG) und Natriumströmen und Arrhythmien bestehen.

Ergebnisse von durchgeführten *in-vivo* und *in-vitro* Studien zeigten, dass Loperamid nicht genotoxisch ist. Es zeigte sich kein karzinogenes Potential.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei trächtigen und/oder laktierenden Ratten führten sehr hohe Dosierungen (40 mg/kg/Tag – 20-faches MHUL) zu maternal-toxischen Effekten, zu einer Beeinträchtigung der Fertilität und des Überlebens des Fetus/Nachwuchses. Niedrigere NOAEL-Dosen ( $\geq 10$  mg/kg – 5-faches MHUL) hatten keine Effekte auf die maternale oder fetale Gesundheit sowie die peri- und postnatale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Copolyvidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat  
Hypromellose  
Macrogol 6000  
Silicon-Antischaumemulsion SE 4

### **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**

Primärpackmittel: Aluminium-/PVC-Folien-Blister  
Sekundärpackmittel: Faltpackungsschachtel

10, 20 und 50 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: [info@ratiopharm.at](mailto:info@ratiopharm.at)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-20713

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.12.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.10.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

04.2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.