

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid PUREN 2 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 144,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißes, undurchsichtiges Kapseloberteil und -unterteil. Hartgelatinekapsel der Größe „4“. Jeweils mit schwarzer Tinte bedruckt, auf der Kappe eine „2“ und auf dem Körper ein „L“, gefüllt mit weißem bis cremefarbenem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Zu Beginn der Behandlung 2 Hartkapseln, danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Hartkapsel, bis zu einer Maximaldosis von sechs Hartkapseln in 24 Stunden.

Kinder unter 12 Jahre:

Anwendung nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Leberfunktionsstörung

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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Loperamidhydrochlorid darf nicht angewendet werden, wenn aufgrund des möglichen Risikos von Folgeerscheinungen, einschließlich Ileus, Megacolon, toxisches Megacolon und bestimmten Vergiftungen, eine Hemmung der Peristaltik vermieden werden muss:

- Kinder unter 12 Jahren.
- wenn ein Ileus oder eine Obstipation vorliegt oder ein aufgetriebener Leib auftritt.
- bei Patienten mit einem akuten Schub einer Colitis ulcerosa.
- bei Patienten mit einer bakteriellen Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger, einschließlich Salmonellen, Shigellen und Campylobacter, hervorgerufen wird.
- bei Patienten mit pseudomembranöser Colitis in Verbindung mit der Einnahme von Breitspektrumantibiotika.

Loperamidhydrochlorid darf nicht alleine angewendet werden bei akuter Dysenterie, welche charakterisiert ist durch blutigen Stuhl und Anstieg der Körpertemperatur.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfall mit Loperamid ist nur symptomatisch. Wann immer eine zugrunde liegende Ätiologie festgestellt werden kann, sollte eine spezifische Behandlung verabreicht werden, wenn dies angemessen ist.

Bei akutem Durchfall geht es in erster Linie darum, den Flüssigkeits- und Elektrolytverlust zu verhindern oder umzukehren. Dies gilt insbesondere für Kleinkinder und bei gebrechlichen und älteren Patienten mit akutem Durchfall. Die Anwendung von Loperamidhydrochlorid schließt die Verabreichung einer geeigneten Flüssigkeits- und Elektrolytersatztherapie nicht aus.

Da persistierender Durchfall ein Indikator für potenziell ernstere Erkrankungen sein kann, sollte Loperamidhydrochlorid nicht über längere Zeiträume angewendet werden, bis die zugrunde liegende Ursache der Diarrhoe untersucht wurde.

Loperamidhydrochlorid muss mit Vorsicht angewendet werden, wenn die für den Metabolismus des Arzneimittels notwendige Leberfunktion gestört ist (z. B. bei schwerer Leberfunktionsstörung), da dies zu einer relativen Überdosierung mit ZNS-Toxizität führen kann.

Bei AIDS-Patienten, die zur Durchfallbehandlung Loperamidhydrochlorid erhalten, sollte die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgetriebenen Leibes gestoppt werden. Es liegen Einzelberichte 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.

Wenn innerhalb von 48 Stunden keine klinische Veränderung des akuten Durchfalls beobachtet wird, muss die Verabreichung von Loperamid unterbrochen werden und der Patient muss darauf hingewiesen werden, seinen Arzt aufzusuchen.

Die Behandlung mit Loperamid muss sofort unterbrochen werden, wenn Obstipation, ein aufgetriebener Leib oder Subileus auftreten.

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). Eine Überdosierung kann das bestehende Brugada-Syndrom aufdecken. Patienten dürfen die empfohlene Dosis und/oder die empfohlene Behandlungsdauer nicht überschreiten.

Bei Personen mit Opioidabhängigkeit wurde über Missbrauch und Fehlgebrauch von Loperamid zur Opioidsubstitution berichtet (siehe Abschnitt 4.9).

Informationen über sonstige Bestandteile:

Loperamid PUREN enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Loperamid PUREN 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 durch CYP3A4 und CYP2C8 metabolisiert. 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 Ergebnisse einer veröffentlichten pharmakokinetischen Studie legen nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Loperamid mit oralem Desmopressin zu einer 3-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Desmopressin führen kann, obwohl keine klinischen Effekte berichtet wurden.

Mögliche Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die die Darmperistaltik verzögern (z. B. anticholinerge Arzneimittel), da die Wirkungen von Loperamid verstärkt werden könnten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (4 mg als Einzeldosis) und Itraconazol resultierte in einem 3- bis 4-fachen Anstieg der Loperamid-Plasmakonzentrationen. Außerdem erhöhte der CYP2C8-Inhibitor Gemfibrozil die Loperamidkonzentrationen um das 2-fache. Die Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil mit Loperamid resultierte in einem 2- bzw. 13-fachen Anstieg der mittleren C_{max} und AUC von Loperamid. Die erhöhten Plasmakonzentrationen hatten keine Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS).

Die gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (16 mg als Einzeldosis) und Ketoconazol, einem Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 5-

fachen Anstieg der Loperamid-Plasmakonzentrationen. Wie durch Pupillometrie ermittelt, war dieser Anstieg nicht mit erhöhten pharmakodynamischen Effekten assoziiert.

Die klinische Relevanz dieser pharmakokinetischen Wechselwirkungen, wenn Loperamid in den empfohlenen Dosierungen (2 mg, bis zu 12 mg maximale Tagesdosis) gegeben wird, ist nicht bekannt.

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

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Loperamidhydrochlorid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Loperamidhydrochlorid während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Loperamidhydrochlorid keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Loperamidhydrochlorid vernachlässigbar ist. Loperamid kann während der Stillzeit zeitweise verschrieben werden, wenn diätetische Maßnahmen unzureichend sind.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Auswirkungen von Loperamidhydrochlorid auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor. Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien ergaben keine Hinweise auf eine Wirkung von Loperamidhydrochlorid auf die Fruchtbarkeit bei therapeutischen Dosen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Loperamidhydrochlorid hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Durchfall mit Loperamidhydrochlorid behandelt wird, können Bewusstlosigkeit, Bewusstseinsschwäche, Müdigkeit, Schwindel oder Benommenheit auftreten.

Daher ist im Straßenverkehr und bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 2.755 Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren, die an 26 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid zur Behandlung von akuter Diarrhö teilnahmen, evaluiert.

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 Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aus diesen klinischen Studien und auch die Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

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)

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion ^a , anaphylaktische Reaktion (einschl. anaphylaktischer Schock) ^a , anaphylaktoide Reaktion ^a	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Somnolenz ^a	Bewusstseinsverlust ^a , Stupor ^a , vermindertes Bewusstsein ^a , Hypertonie ^a , abnormale Koordination ^a	
Augenerkrankungen			Miosis ^a	

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Bauchschmerzen, Bauchbeschwerden, Mundtrockenheit, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Dyspepsie	Ileus ^a (einschl. paralytischer Ileus), Megacolon ^a (einschl. toxisches Megacolon ^b), Glossodynie ^a , aufgetriebener Leib	Akute Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	bullöse Eruption ^a (einschl. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem ^a , Urtikaria ^a , Pruritus ^a	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention ^a	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit ^a	

- a Die Aufnahme dieser Termini beruht auf Nebenwirkungsberichten zu Loperamidhydrochlorid nach Markteinführung. Da im Beurteilungsprozess der nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nicht zwischen chronischer und akuter Indikation oder Erwachsenen und Kindern differenziert wurde, wurde die Häufigkeit aus allen klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid, einschließlich der Studien mit Kindern ≤ 12 Jahre (n = 3.683), geschätzt.
- b Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

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 Diarrhö mit Loperamid-HCl untersucht. Generell gesehen, war das Nebenwirkungsprofil dieser Patientenpopulation jenem von Jugendlichen über 12 Jahren und Erwachsenen 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 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 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 und Ileus auftreten. Kinder können für ZNS-Wirkungen empfänglicher 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. Eine Überdosierung kann das bestehende Brugada-Syndrom aufdecken.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollte eine EKG-Überwachung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls erfolgen. Wenn Symptome einer Überdosierung auftreten, kann 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 Auftreten einer ZNS-Depression zu erkennen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Loperamidhydrochlorid ist ein synthetisches Opioid, das die Darmmotilität hemmt, indem es an Opiat-Rezeptoren in der Darmwand bindet und dadurch die Freisetzung von Acetylcholin und Prostaglandinen hemmt. Es bewirkt eine Verringerung der propulsiven Peristaltik und eine Verlängerung der intestinalen Transitzeit. Es kann auch die Magen-Darm-Sekretion reduzieren, was zu einer Verbesserung der Durchfall-Symptome führt.

Loperamid erhöht auch den Tonus des Analsphinkters. Dies trägt zur Verringerung von Stuhlinkontinenz und Stuhldrang bei. Der Beginn der antidiarrhoischen Wirkung trat bereits eine Stunde nach Einnahme von 4 mg Loperamid auf.

In einer doppelt-verblindeten, randomisierten klinischen Studie an 56 Patienten mit akuter Diarrhoe, die Loperamid erhielten, wurde innerhalb einer Stunde nach einer einzelnen 4-mg-Dosis eine antidiarrhoische Wirkung beobachtet. Klinische Vergleiche mit anderen Antidiarrhoika-Medikamenten bestätigten diesen außergewöhnlich schnellen Wirkungseintritt von Loperamid.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der Hauptanteil des eingenommenen Loperamids wird aus dem Darm absorbiert, 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-Glycoprotein-Substrat.

Biotransformation

Loperamid unterliegt einer fast vollständigen Extraktion durch die Leber, wo es hauptsächlich metabolisiert, 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. Loperamid durchdringt das Blut-Hirn-System bei Erwachsenen im Allgemeinen nur in sehr begrenztem Umfang.

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.

Pädiatriepatienten

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

Präklinische Effekte wurden nur bei ausreichender Aufnahme von Dosen, die über die maximale humantherapeutische Dosis hinausgingen beobachtet und zeigten nur geringe Relevanz für die klinische Anwendung.

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.

Die Prüfung von Loperamid bzw. Loperamidoxid, einem Prodrug zu Loperamid, ergab keine Hinweise auf mutagene Wirkungen in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests. Karzinogenitätsstudien, die mit Loperamidhydrochlorid durchgeführt wurden, zeigten keinen Hinweis auf ein tumorigenes Potential.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Applikation maternal, nicht toxischer Dosen keine toxikologisch relevanten Effekte auf Fertilität, die embryofetale Entwicklung und die Laktation beobachtet. Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle:

Titandioxid (E171)
Gelatine

Drucktinte:

Schellack
Eisenoxid schwarz (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Loperamid PUREN 2 mg Hartkapseln sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen mit 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 30 & 50 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

99558.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

04.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig