

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid PUREN akut 2 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält Saccharose und 5 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

Runde, weiße bis gebrochen weiße Tabletten mit einem Durchmesser von etwa 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuter Diarrhö bei Erwachsenen und Kindern ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Anfangsdosis für die Behandlung beträgt 4 mg Loperamidhydrochlorid, gefolgt von 2 mg Loperamidhydrochlorid nach jedem weiteren ungeformten Stuhl.

Eine tägliche Dosis von 6 Schmelztabletten (entsprechend 12 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 15 Jahren

Zu Beginn der Behandlung und nach jedem weiteren ungeformten Stuhl 2 mg Loperamidhydrochlorid. Eine tägliche Dosis von 4 Schmelztabletten (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

Wenn Diarrhö nach 2 Tagen Behandlung mit Loperamid PUREN akut weiterhin besteht, wird der Patient angehalten, einen Arzt aufzusuchen. Gegebenenfalls ist eine weiterführende Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

Kinder unter 15 Jahren

Loperamid PUREN akut darf bei Kindern unter 15 Jahren nicht angewendet werden. Für diese Altersgruppe sind andere Arzneimittel verfügbar.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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 Loperamid PUREN akut wegen des verminderten *First-Pass*-Metabolismus bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Schmelztablette wird auf die Zunge gelegt. Die Tablette zergeht sofort auf der Zunge und wird mit dem Speichel hinuntergeschluckt. Eine weitere Flüssigkeitsaufnahme ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder unter 15 Jahren
- Zustände, bei denen eine Verlangsamung der Darmtätigkeit wegen möglicher Risiken von Folgeerscheinungen zu vermeiden ist. Diese schließen Ileus, Megakolon und toxisches Megakolon ein. Loperamidhydrochlorid muss sofort abgesetzt werden, wenn Obstipation, ein aufgetriebener Bauch oder Ileus auftreten.
- akute Dysenterie, gekennzeichnet durch Diarrhö in Verbindung mit hohem Fieber und/oder Blut im Stuhl
- Diarrhö, die während oder nach der Anwendung von Antibiotika auftritt (pseudomembranöse [Antibiotika-assoziierte] Kolitis)
- bakterielle Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger (z. B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird
- akuter Schub einer Colitis ulcerosa.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Diarrhö mit Loperamidhydrochlorid ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zugrundeliegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, sollte, wenn möglich, eine Behandlung der Ursache vorgenommen werden.

Bei Fieber oder Blut im Stuhl sollte die Anwendung von Loperamidhydrochlorid ausgesetzt werden, bis der verursachende Keim identifiziert ist.

Diarrhö kann zu großen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten führen. Deshalb muss als wichtigste Behandlungsmaßnahme bei Diarrhö auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten geachtet werden. Dies gilt insbesondere für Kinder und ältere Patienten.

Der Patient sollte mit reichlich salzigen oder süßen Getränken rehydrieren, um die durch die Diarrhö verursachten Flüssigkeitsverluste auszugleichen (die durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme für Erwachsene beträgt 2 Liter).

Das Ausmaß der Rehydratation durch orale oder intravenöse Rehydratationslösung muss an die Intensität der Diarrhö, das Alter und die Besonderheiten des Patienten (Begleiterkrankungen...) angepasst werden.

Wenn bei akuter Diarrhö innerhalb von 48 Stunden keine klinische Besserung eintritt, sollte die Anwendung von Loperamidhydrochlorid abgesetzt und den Patienten geraten werden, ihren Arzt aufzusuchen.

Bei AIDS-Patienten, die zur Diarrhöbehandlung Loperamidhydrochlorid erhalten, sollte die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgetriebenen Bauchs gestoppt werden. Bei AIDS-Patienten mit infektiöser Kolitis sowohl durch virale als auch bakterielle Erreger, die mit Loperamidhydrochlorid behandelt wurden, wurde in Einzelberichten über Obstipation mit einem erhöhten Risiko für ein toxisches Megakolon berichtet.

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen, sollte Loperamidhydrochlorid wegen des verminderten *First-Pass*-Metabolismus bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. Patienten mit Leberdysfunktion sollten Loperamid mit Vorsicht anwenden und engmaschig auf Anzeichen einer ZNS-Toxizität überwacht werden. Loperamidhydrochlorid sollte bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

In Verbindung mit einer Überdosierung wurde über kardiale Ereignisse, einschließlich QT-Verlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes und *Torsade de pointes*, berichtet. Einige Fälle verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.9). Eine Überdosierung kann ein vorhandenes Brugada-Syndrom demaskieren. 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 zu sonstigen Bestandteilen:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Schmelztablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Aspartam pro Schmelztablette. Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Loperamid PUREN akut 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 Plasmaspiegel von Loperamid. Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung 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 Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, resultierte in einem 3- bis 4-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Loperamid. In der selben Studie erhöhte der CYP2C8-Inhibitor Gemfibrozil die Loperamid-Konzentration um annähernd das 2-fache. Die Kombination von Itraconazol und Gemfibrozil resultierte in einem 4-fachen Anstieg der Spitzenplasmaspiegel von Loperamid und einem 13-fachen Anstieg der Gesamtverfügbarkeit im Plasma. Wie durch psychomotorische Tests (d. h. subjektive Schläfrigkeit und *Digit Symbol Substitution* Test) ermittelt wurde, hatten die erhöhten Plasmakonzentrationen keine Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS).

Die gleichzeitige Anwendung 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 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 reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl es keine Hinweise darauf gibt, dass Loperamidhydrochlorid teratogene oder embryotoxische Eigenschaften hat, muss vor der Anwendung von Loperamidhydrochlorid während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, der therapeutische Nutzen für die Mutter gegen die möglichen Risiken für den Fötus abgewogen werden.

Loperamidhydrochlorid wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Schwangeren Frauen sollte daher geraten werden, ihren Arzt hinsichtlich einer geeigneten Behandlung zu kontaktieren.

Stillzeit

Loperamidhydrochlorid wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird die Anwendung von Loperamidhydrochlorid in der Stillzeit nicht empfohlen. Stillenden Frauen sollte daher geraten werden, ihren Arzt hinsichtlich einer geeigneten Behandlung zu kontaktieren.

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

Müdigkeit, Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit können bei Durchfallerkrankungen auftreten, die mit Loperamidhydrochlorid behandelt werden. Daher ist im Straßenverkehr oder bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt folgende Häufigkeiten 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).

Kinder ≥ 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3.076 Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren und Erwachsenen, 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) behandelt.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Inzidenz $\geq 1\%$) in den klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid bei akuter Diarrhö waren Obstipation (2,7 %), Flatulenz (1,7 %), Kopfschmerzen (1,2 %) und Übelkeit (1,1 %). In der folgenden Tabelle sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus diesen klinischen Studien und auch die Erfahrungen nach Markteinführung aufgeführt.

Systemorganklasse	Indikation	
	Akute Diarrhö (n = 2.755)	Akute und chronische Diarrhö aufgrund Erfahrungen nach Markteinführung
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktionen ^a , anaphylaktische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischem Schock) ^a , anaphylaktoide Reaktionen ^a		Selten
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
Schwindelgefühl	Gelegentlich	Häufig
Somnolenz ^a		Gelegentlich
Verlust des Bewusstseins ^a , Stupor ^a , getrübter Bewusstseinszustand ^a , erhöhter Muskeltonus ^a , Koordination gestört ^a		Selten
Augenerkrankungen		
Miosis ^a		Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	Häufig	Häufig
Abdominalschmerz und abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
Schmerzen Oberbauch, Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich
Dyspepsie.		Gelegentlich
Ileus ^a (einschließlich paralytischem Ileus), Megakolon ^a (einschließlich toxischem Megakolon ^b), Glossodynie ^a		Selten
Bauch aufgetrieben	Selten	Selten
Akute Pankreatitis		nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich
Blasiger Ausschlag ^a (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem ^a , Urtikaria ^a , Pruritus ^a		Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Harnretention ^a		Selten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung ^a		Selten

^a: Einschluss dieses Begriffs basiert auf Erfahrungen nach Markteinführung von Loperamidhydrochlorid. Da die Auswertung der UAW nach Markteinführung nicht zwischen Anwendung bei akuter und chronischer Diarrhö oder zwischen Erwachsenen und Kindern unterscheidet, wurden die Häufigkeiten aus allen klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid (akut und chronisch) kombiniert, einschließlich derer bei Kindern ≤ 12 Jahren (n = 3.683).

^b: Siehe Abschnitt 4.4.

Bei Nebenwirkungen aus klinischen Studien ohne Häufigkeitsangaben wurde das unerwünschte Ereignis entweder nicht beobachtet oder nicht als Nebenwirkung für diese Indikation angesehen.

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 Diarrhö mit Loperamidhydrochlorid untersucht. Generell gesehen war das UAW-Profil dieser Patientenpopulation jenem von Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen in klinischen Studien mit Loperamidhydrochlorid ähnlich.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Indikation: Akute Diarrhö (n = 607)
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Gelegentlich
	Kopfschmerzen	Gelegentlich
	Schwindelgefühl	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
	Übelkeit	Gelegentlich
	Abdominalschmerz	Gelegentlich
	Obstipation	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Gelegentlich

Hinweise

Einige unerwünschte Ereignisse, die während klinischer Studien und nach Beginn der Einnahme von Loperamidhydrochlorid berichtet wurden, sind häufig Symptome der zu Grunde liegenden diarrhöischen Symptomatik (Bauchschmerzen/-beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Ermüdung, Schwindelgefühl, Obstipation und Flatulenz). Diese Symptome sind häufig schwer von den Nebenwirkungen des Arzneimittels zu unterscheiden.

Direkt nach der Einnahme von Loperamidhydrochlorid Schmelztabletten kann ein vorübergehendes, brennendes oder prickelndes Gefühl auf der Zunge auftreten.

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 (einschließlich einer relativen Überdosierung aufgrund einer hepatischen Dysfunktion) können ZNS-Depression (Stupor, Koordination gestört, Somnolenz, Miosis, erhöhter Muskeltonus und Atemdepression), Obstipation, Ileus und Harnretention auftreten. Kinder reagieren

möglicherweise empfindlicher auf ZNS-Wirkungen als Erwachsene, da die Blut-Hirn-Schranke noch nicht richtig funktioniert.

Bei Personen, die eine Überdosis Loperamidhydrochlorid eingenommen haben, wurden kardiale Ereignisse, wie QT-Intervall-Verlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes, *Torsades de pointes*, sonstige schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkopen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Auch über Todesfälle wurde berichtet. Überdosierung kann ein vorhandenes Brugada-Syndrom demaskieren.

Behandlung

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

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

Bei Kindern beträgt die Naloxondosis 0,01 mg/kg, mit einer maximalen Gesamtdosis von 10 mg. Wenn keine Wirkung erzielt wird, handelt es sich nicht um eine morphinomimetische Wirkung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Loperamid bindet mit hoher Affinität an den μ -Opioidrezeptor in der Darmwand. An diesen Rezeptoren fungiert Loperamid als Agonist, der durch den Antagonisten Naloxon verdrängt werden kann. Loperamid hemmt die Freisetzung von Acetylcholin und einigen Prostaglandinen in der Darmwand, verringert die treibende Peristaltik, verlängert die Darmtransitzeit und erhöht die Fähigkeit der Darmwand, Flüssigkeit zu resorbieren. Möglicherweise gibt es noch andere Mechanismen, die nicht auf der Aktivierung von Opioidrezeptoren beruhen. Loperamid passiert die Blut-Hirn-Schranke praktisch nicht. Der Schwellenwert der zentralen Wirkung liegt weit über der Dosis, die eine maximale Wirkung gegen Diarrhö entfaltet. Loperamid erhöht den Analsphinktertonus, was zur Verringerung der Stuhlinkontinenz und des Stuhldrangs nach anorektalen Operationen beiträgt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Loperamid wird hauptsächlich über die Darmwand aufgenommen, aber auf Grund seines ausgeprägten *First-Pass*-Metabolismus liegt die systemische Bioverfügbarkeit nur bei etwa 0,3 %.

Verteilung

Verteilungsstudien an Ratten zeigen eine hohe Affinität zur Darmwand, mit bevorzugter Rezeptorbindung in der Längsmuskelschicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95 %, hauptsächlich an Albumin. Präklinischen Daten zufolge ist Loperamid ein P-Glykoprotein-Substrat.

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 Plasmakonzentrationen 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 Metaboliten werden hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Kindern und Jugendlichen 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

Studien zur akuten und chronischen Toxizität von Loperamid zeigten keine spezifische Toxizität. Ergebnisse von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien zeigten, dass Loperamid nicht genotoxisch ist. Es zeigte sich kein karzinogenes Potential.

In Studien zur Reproduktion führten bei trächtigen und säugenden Ratten sehr hohe Loperamid-Dosen (40 mg/kg/Tag – entspricht der 20-fachen beim Menschen angewendeten maximalen Dosis [MHUL], bezogen auf die Körperoberfläche bei vergleichbaren Dosen [mg/m^2]) zu maternaler Toxizität, beeinträchtigter Fertilität und verringertem fetalen Überleben. Niedrige Dosen hatten keine Effekte auf die maternale oder fetale Gesundheit und beeinträchtigten die peri- und postnatale Entwicklung nicht.

Präklinische *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 Loperamid 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium

Aspartam E951

Magnesiumstearat [pflanzlich]

Mannitol

Fantasie-Frucht-Aroma, Pulver, Ultraseal 151, S-117772 von Givaudan (oder vergleichbar) (enthält Arabisches Gummi, Saccharose, Maltodextrin, Triacetin, Propylenglycol)

Bananen-Aroma, Pulver, 501010 AP0551 von Firmenich (oder vergleichbar) (enthält Maltodextrin)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Schmelztabletten werden in PVC/PVDC//Alu-Blisterpackungen verpackt.
Packungsgrößen: 6, 10 und 12 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7002653.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig