



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loperamid elac® 2 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette Loperamid elac enthält 100.50 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, runde Tablette mit einseitiger Kerbe und glatter Oberfläche.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten Diarrhöen für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene, sofern keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamidhydrochlorid darf nur unter ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung erfolgen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Zu Beginn der Behandlung von akuten Durchfällen 2 Tabletten Loperamid elac (entsprechend 4 mg Loperamidhydrochlorid), danach nach jedem ungeformten Stuhl 1 Tablette Loperamid elac (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

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

##### *Kinder und Jugendliche*

##### Jugendliche über 12 Jahre:

Zu Beginn der Behandlung von akuten Durchfällen und nach jedem ungeformten Stuhl 1 Tablette Loperamid elac (entsprechend 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Tabletten Loperamid elac (entsprechend 8 mg Loperamidhydrochlorid) darf nicht überschritten werden.

##### Kinder unter 12 Jahre:

Loperamid elac ist für Kinder unter 12 Jahren wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Hierfür stehen nach ärztlicher Verordnung andere Darreichungsformen zur Verfügung.

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:*

Da der Hauptanteil des Wirkstoffes 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 elac wegen des verminderten First-Pass-Metabolismus bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Anwendung von Loperamid elac beträgt höchstens 2 Tage.

Wenn der Durchfall nach 2 Tagen Behandlung mit Loperamid elac weiterhin besteht, werden die Patienten angehalten einen Arzt aufzusuchen. Gegebenenfalls ist eine weiterführende Diagnostik in Erwägung zu ziehen.

### Hinweise

Für dieses apothekenpflichtige Arzneimittel wird den Patienten in der Gebrauchsinformation mitgeteilt, die empfohlene Dosierung und die Anwendungsdauer von 2 Tagen nicht zu überschreiten, da schwere Verstopfungen auftreten können.

Eine über 2 Tage hinausgehende Behandlung mit Loperamidhydrochlorid darf nur unter ärztlicher Verordnung und Verlaufsbeobachtung erfolgen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile



- Kinder unter 12 Jahren (Kinder unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamid behandelt werden. Kinder zwischen 2 und 12 Jahren dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Loperamid behandelt werden)
- 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
- Durchfälle, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse [Antibiotika-assoziierte] Colitis)
- bakterielle Darmentzündung, die durch in die Darmwand eindringende Erreger (z. B. Salmonellen, Shigellen und Campylobacter) hervorgerufen wird
- chronische Durchfallerkrankungen (chronische Diarrhöen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Loperamidhydrochlorid behandelt werden)
- akuter Schub einer Colitis ulcerosa.

Loperamid elac darf bei bestehender oder vorausgegangener Lebererkrankung nur nach ärztlicher Verordnung angewendet werden, weil bei schweren Lebererkrankungen der Abbau von Loperamidhydrochlorid verzögert sein kann.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamid elac ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zu Grunde liegende Krankheitsursache festgestellt werden kann, sollte, sofern angemessen, eine spezifische Behandlung vorgenommen werden.

Bei Durchfall kann es zu großen Flüssigkeits- und Salzverlusten kommen. Deshalb muss als wichtigste Behandlungsmaßnahme bei Durchfall auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten geachtet werden. Dies gilt insbesondere für Kinder.

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

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

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

Bei Personen mit Opioidabhängigkeit sind Missbrauch und Fehlanwendung von Loperamid als Opioidersatz beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.9).

In Verbindung mit 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). Überdosierung kann ein vorhandenes Brugada-Syndrom demaskieren. Patienten dürfen die empfohlene Dosis und/oder die empfohlene Behandlungsdauer nicht überschreiten.

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Loperamid elac

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Loperamid elac 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 Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein, 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 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 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 Loperamidhydrochlorid. Ein schwaches Signal für Hypospadien aus dem schwedischen Geburtsregister konnte von anderer Seite bisher nicht bestätigt werden.

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

Loperamid elac sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Loperamidhydrochlorid 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 Loperamid elac kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit kommen. Daher ist im Straßenverkehr oder bei der Arbeit mit Maschinen Vorsicht angeraten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Jugendliche $\geq$ 12 Jahre und Erwachsene

Die Sicherheit von Loperamidhydrochlorid wurde an 3076 Erwachsenen und Kindern im Alter von  $\geq$  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 = 2755) 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 %).

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

Nebenwirkungen nach Organsystemklassen geordnet	Akute Diarrhö (n = 2755)	Chronische Diarrhö (n = 321)	Akute + chronische Diarrhö sowie Erfahrungen nach Markteinführung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b> Überempfindlichkeitsreaktion <sup>a</sup> , anaphylaktische Reaktion (einschl. anaphylaktischer Schock) <sup>a</sup> , anaphylaktoide Reaktion <sup>a</sup>			selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Kopfschmerzen	häufig	gelegentlich	häufig
Schwindel	gelegentlich	häufig	häufig
Somnolenz <sup>a</sup>			gelegentlich
Bewusstlosigkeit <sup>a</sup> , Stupor <sup>a</sup> , Bewusstseinsstrübung <sup>a</sup> , erhöhter Muskeltonus <sup>a</sup> , Koordinationsstörungen <sup>a</sup>			selten
<b>Augenerkrankungen</b> Miosis <sup>a</sup>			selten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</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> (einschl. paralytischer Ileus), Megacolon <sup>a</sup> (einschl. toxisches Megacolon <sup>b</sup> ), Glossodynie <sup>a</sup>			selten
Aufgeblähter Bauch	selten		selten
Akute Pankreatitis	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Hautausschlag	gelegentlich		gelegentlich
Bullöse Reaktionen <sup>a</sup> (einschl. Stevens- Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem <sup>a</sup> , Urtikaria <sup>a</sup> , Pruritus <sup>a</sup>			selten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> Harnretention <sup>a</sup>			selten



<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			selten
Fatigue <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> Einschluss dieser Nebenwirkung basierend auf Erfahrungen nach Markteinführung von Loperamidhydrochlorid. Da die Auswertung der Nebenwirkungen nicht zwischen Anwendung bei akutem und chronischem 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).

<sup>b</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

Bei Nebenwirkungen aus klinischen Studien ohne Häufigkeitsangaben wurde die Nebenwirkung 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, die an 13 kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der akuten Diarrhö mit Loperamidhydrochlorid teilnahmen untersucht. Generell gesehen war das Nebenwirkungsprofil dieser Patientenpopulation jenem von Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren 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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Im Falle einer Überdosierung (einschließlich einer relativen Überdosierung aufgrund einer hepatischen Dysfunktion) können ZNS-Depression (Stupor, anormale Koordination, Somnolenz, Miosis, erhöhter Muskeltonus und Atemdepression), Verstopfung, Ileus und Harnretention auftreten. Kinder können für ZNS-Wirkungen empfänglicher sein als Erwachsene.

Bei Personen mit Überdosierungen von Loperamid wurden kardiale Ereignisse, wie QT-Intervallverlängerung und Verlängerung des QRS-Komplexes, Torsade 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. Nach Beendigung der Überdosierung wurden opioidähnliche Entzugssymptome beobachtet.

#### Behandlung

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

Der Opioidantagonist Naloxon kann versuchsweise 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.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Motilitätshemmer

ATC-Code: A07DA03

Loperamid bindet an Opiatrezeptoren in der Darmwand, verhindert dadurch die Freisetzung von Acetylcholin und Prostaglandinen und reduziert so die propulsive Peristaltik und verlängert die intestinale Transitzeit. Loperamid erhöht den Analsphinktertonus und reduziert dadurch Inkontinenz und Stuhldrang.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Loperamid wird hauptsächlich von der Darmwand aufgenommen, aber auf Grund 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.

Loperamid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in sehr 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 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

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.

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 Potenzial.

Nicht-klinische *In-Vitro*- und *In-Vivo*-Auswertungen zu Loperamid 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.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

### 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

Tabletten in Blisterpackung

Packung mit 10 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15

06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0

Fax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6068127.00.00

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

07. November 2003



## 10. STAND DER INFORMATION

11.2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig