

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Loperamid AL 2  
Loperamidhydrochlorid 2 mg pro Hartkapsel

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Hartkapsel enthält: 2 mg Loperamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
1 Hartkapsel enthält 127,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Hartkapseln  
Kapseloberteil: dunkelgrün opak. Kapselunterteil: grau opak. Inhalt: weißes Pulver.

**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**

Erwachsene

**Bei akuten Durchfällen:**

Zu Beginn der Behandlung 2 Hartkapseln Loperamid AL 2 (entspr. 4 mg Loperamidhydrochlorid) und danach nach jedem ungeformten Stuhl jeweils 1 Hartkapsel Loperamid AL 2 (entspr. 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 8 Hartkapseln Loperamid AL 2 (entspr. 16 mg Loperamidhydrochlorid) soll nicht überschritten werden.

**Bei chronischen Durchfällen:**

2 Hartkapseln Loperamid AL 2 (entspr. 4 mg Loperamidhydrochlorid) täglich.

Kinder über 8 Jahre

**Bei akuten Durchfällen:**

Zu Beginn der Behandlung und nach jedem ungeformten Stuhl 1 Hartkapsel Loperamid AL 2 (entspr. 2 mg Loperamidhydrochlorid).

Eine tägliche Dosis von 4 Hartkapseln Loperamid AL 2 (entspr. 8 mg Loperamidhydrochlorid) soll nicht überschritten werden.

**Bei chronischen Durchfällen:**

1 Hartkapsel Loperamid AL 2 (entspr. 2 mg Loperamidhydrochlorid) täglich.

Kinder zwischen 2 und 8 Jahren

Bei Kindern zwischen 2 und 8 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung 0,04 mg Loperamidhydrochlorid pro kg Körpergewicht täglich. Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Kinder unter 2 Jahre

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

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 der Anwendung**

Die Hartkapseln werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

**Dauer der Anwendung**

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

Loperamid AL 2 sollte ohne ärztliche Aufsicht nicht länger als 4 Wochen angewendet werden.

Bei Diarrhoe muss besonders bei Kindern auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten als wichtigste therapeutische Maßnahme geachtet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Loperamid AL 2 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).
- Kindern bis 8 Jahren (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 [s. Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“]). Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Loperamid AL 2 für diese Altersgruppe nicht geeignet. Hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung).

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

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

Die Behandlung von Durchfällen mit Loperamid AL 2 ist nur symptomatisch. Immer, wenn eine zu Grunde liegende Krankheits-

ursache festgestellt werden kann, sollte, 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 zur Durchfallbehandlung Loperamid AL 2 erhalten, sollte die Therapie bei ersten Anzeichen eines aufgetriebenen Leibes gestoppt werden. Es liegen Einzelberichte über 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 Loperamid AL 2 wegen des verminderten *First-Pass*-Metabolismus bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. Patienten mit Leberdysfunktion sollten engmaschig auf Anzeichen einer ZNS-Toxizität überwacht werden.

In Verbindung mit Überdosierung wurde über kardiale Ereignisse, einschließlich QT-Verlängerung und Torsades de pointes, berichtet. Einige Fälle verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.9). Patienten dürfen die empfohlene Dosis und/oder die empfohlene Behandlungsdauer nicht überschreiten.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Loperamid AL 2 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 Loperamidhydrochlorid (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 Loperamidhydrochlorid (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 Loperamidhydrochlorid (16 mg als Einzeldosis) und Ketoconazol, einem Inhibitor von CYP-3A4 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 Loperamidhydrochlorid potenzieren und bei Arzneimitteln, die die gastrointestinale Passage beschleunigen, dass sie die Wirkung reduzieren.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es sind nur begrenzte Daten zur Anwendung von Loperamid bei schwangeren Frauen vorhanden. Bei einer von zwei epidemiologischen Studien deutete die Anwendung von Loperamid während der Frühschwangerschaft auf ein mögliches schwach erhöhtes Risiko für Hypospadien hin. Ein erhöhtes Risiko für schwere Missbildungen konnte jedoch nicht festgestellt werden.

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

Wenn möglich, sollte Loperamid daher in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft vermieden werden, es kann jedoch im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel angewendet werden.

##### Stillzeit

Loperamidhydrochlorid geht nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher kann Loperamid AL in der Stillzeit angewendet werden, wenn diätetische Maßnahmen nicht ausreichen und eine medikamentöse Therapie angezeigt ist.

##### Fertilität

Nur hohe Dosen von Loperamidhydrochlorid hatten in nicht-klinischen Studien Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei Durchfällen und/oder als Nebenwirkung von Loperamid AL 2 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  $\geq 12$  Jahre

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%).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden 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).

Siehe Tabelle 1

Im Beurteilungsprozess der nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen wurde nicht zwischen chronischer und akuter Indikation oder Erwachsenen und Kindern differenziert. Daher bilden die folgend dargestellten Nebenwirkungen beide Indikationen und beide Patientengruppen ab.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktische Reaktion (einschl. anaphylaktischer Schock), anaphylaktoide Reaktion

##### Erkrankungen des Nervensystems

Somnolenz, Bewusstseinsverlust, Stupor, vermindertes Bewusstsein, erhöhter Muskeltonus, abnormale Koordination

##### Augenerkrankungen

Miosis

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Ileus (einschl. paralytischer Ileus), Megacolon (einschl. toxisches Megacolon), Glossodynie

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Akute Diarrhö (N = 2755)	Chronische Diarrhö (n = 321)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerzen	häufig	gelegentlich
Schwindel	gelegentlich	häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Obstipation, Übelkeit, Flatulenz	häufig	häufig
Bauchschmerzen (einschl. Krämpfe), Bauchbeschwerden, Mundtrockenheit	gelegentlich	gelegentlich
Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen	gelegentlich	
Dyspepsie		gelegentlich
aufgetriebener Leib	selten	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Hautausschlag	gelegentlich	

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

bullöse Eruption (einschl. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme), Angioödem, Urtikaria, Pruritus

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harnretention

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Müdigkeit

##### 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Im Falle einer Überdosierung von Loperamidhydrochlorid (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 Loperamidhydrochlorid wurden kardiale Ereignisse, wie QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, sonstige schwere ventrikuläre Arrhythmien, Herzstillstand und Synkopen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Auch über Todesfälle wurde berichtet.

**Behandlung**

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)Aufreten von Überdosierungserscheinungen zu erkennen.

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

**5. Pharmakologische Eigenschaften****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Synthetisches Opioid/Piperidin-Derivat, Antidiarrhoikum.

ATC-Code: A07DA03

Loperamid ist ein synthetisches Piperidin-Derivat, das sowohl die Struktur von Haloperidol als auch die von Diphenoxylat beinhaltet. Es erhöht den Tonus im Darm, verhindert die propulsive Peristaltik und reduziert die Stuhleerungsfrequenz im Falle von Durchfällen. 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 h erreicht.

Loperamid penetriert beim Erwachsenen in der Regel nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke.

Loperamid wird zu einem Drittel unverändert und zu etwa zwei Dritteln metabolisiert über den Stuhl ausgeschieden. Weniger als 2% des Wirkstoffes werden unverändert renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt 7–15 h.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit****Akute Toxizität**

Studien zur akuten Toxizität mit Loperamid zeigten keine spezifischen toxischen Effekte.

**Chronische Toxizität**

Studien mit Loperamid zeigten keine spezifischen toxischen Effekte.

**Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial**

Loperamid ist nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige Tests verliefen negativ. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

**Reproduktionstoxizität**

In tierexperimentellen Studien wurden bei der Applikation von maternal nicht toxischen Dosen keine toxikologisch relevanten Effekte auf Fertilität, Embryoletalität und Laktation beobachtet. Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt. Beim Menschen konnte Loperamid in der Muttermilch nachgewiesen werden. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor.

**Kardiale Wirkungen**

Nichtklinische *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.

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Talkum, Chinolingelb (E 104), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über + 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 10, 20 und 50 Hartkapseln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

29637.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
03. September 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
19. Juli 2006

**10. Stand der Information**

April 2017

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin