

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Loperan 2 mg cápsulas duras.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene:

2 mg de loperamida, hidrocloreuro. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de gelatina dura de cuerpo blanco opaco y tapa verde opaco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica en adultos y niños mayores de 12 años.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos:*

La dosis inicial es de 4 mg (2 cápsulas) seguida de 2 mg (1 cápsula) tras cada deposición diarreica.

La dosis máxima es de 16 mg (8 cápsulas) al día.

##### *Niños mayores de 12 años:*

La dosis inicial de 2 mg (1 cápsula) seguida de 2 mg (1 cápsula) tras cada deposición diarreica.

En niños la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal:

<b>Peso niño</b>	<b>Número máximo de cápsulas por día</b>
A partir de 27 kg	Máximo 4 cápsulas
A partir de 34 kg	Máximo 5 cápsulas
A partir de 40 kg	Máximo 6 cápsulas
A partir de 47 kg	Máximo 7 cápsulas

##### *Pacientes de edad avanzada:*

No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos (ver sección 4.4).

##### *Pacientes con insuficiencia renal:*

No se precisa ajuste de dosis.

*Pacientes con insuficiencia hepática:*

Aunque no se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con alteración hepática, Loperan 2 mg cápsulas duras debe ser utilizado con precaución en estos pacientes debido a una disminución del metabolismo de primer paso (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse por vía oral

Ingerir las cápsulas con un vaso de agua.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Está contraindicado en casos de suboclusión intestinal e insuficiencia hepática grave.
- Niños menores de 2 años de edad.
- No debe utilizarse como terapia principal en:
  - Disentería aguda, caracterizada por la presencia de sangre en heces y fiebre elevada (superior a 38°C)
  - Colitis ulcerosa aguda
  - Colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro.
  - Enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos, como son Salmonella, Shigella y Campylobacter.

En general, Loperan 2 mg cápsulas duras no debe administrarse cuando se quiera evitar la inhibición del peristaltismo debido a un posible riesgo de secuelas significativas, como íleo, megacolon y megacolon tóxico.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

En pacientes con diarrea, especialmente en ancianos y en niños, se puede presentar depleción de fluidos y electrolitos. En tales casos, la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos.

En la diarrea aguda, si no se observa mejoría clínica en 48 horas, se interrumpirá el tratamiento con Loperan 2 mg cápsulas duras. Los pacientes deben ser informados de que deben consultar a su médico en el caso que esta situación ocurriera.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con loperamida es sólo sintomático, la diarrea debe tratarse según su etiología, cuando esto sea posible.

Debe suspenderse rápidamente el tratamiento si se presenta estreñimiento, distensión abdominal o íleo.

Los pacientes con SIDA que son tratados con Loperan 2 mg cápsulas duras para la diarrea deben discontinuar el tratamiento al primer signo de distensión abdominal. Se ha informado de casos aislados de

megacolon tóxico en pacientes con SIDA y colitis infecciosa tanto por patógenos virales como bacterianos que eran tratados con loperamida clorhidrato.

Aunque no se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, Loperan debe ser utilizado con precaución en estos pacientes debido a una disminución del metabolismo de primer paso. Debe monitorizarse a los pacientes con insuficiencia hepática por si aparecieran síntomas neurológicos.

A pesar que la mayor parte del fármaco es metabolizado, y los metabolitos o el fármaco inalterado se excretan por las heces, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Se han notificado acontecimientos cardiacos, como prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, asociados a sobredosis. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal (ver sección 4.9). Los pacientes no deben superar la dosis recomendada ni la duración recomendada del tratamiento.

#### Población pediátrica

Las cápsulas de loperamida no deben administrarse a niños menores de 6 años.

Loperamida no debe administrarse a niños de entre 6 a 12 años sin prescripción y supervisión médica.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Loperamida puede interactuar con quinidina, ritonavir, gemfibrozilo, itraconazol, ketoconazol, desmopresina, saquinavir, hierba de San Juan y valeriana.

Los datos no clínicos han mostrado que loperamida es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de loperamida (dosis única de 16 mg) con quinidina o ritonavir, ambos inhibidores de la glicoproteína P, incrementó en 2 ó 3 veces los niveles plasmáticos de loperamida. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción farmacocinética con los inhibidores de la glicoproteína P cuando se administran las dosis recomendadas de loperamida (2 mg, hasta una dosis máxima diaria de 16 mg).

La administración concomitante de la loperamida (dosis única de 4 mg) e itraconazol, un inhibidor de CYP3A4 y la glicoproteína P, provocó un incremento entre 3 y 4 veces las concentraciones plasmáticas de la loperamida. En el mismo estudio un inhibidor de CYP2C8, gemfibrozilo, incrementó la loperamida aproximadamente 2 veces. La combinación de itraconazol y gemfibrozilo causó un incremento de 4 veces los niveles plasmáticos máximos de loperamida y un incremento de 13 veces la exposición plasmática total. Estos aumentos no estuvieron asociados con los efectos en el sistema nervioso central (SNC) de acuerdo con lo medido por las pruebas psicomotrices (es decir, somnolencia subjetiva y Prueba de Sustitución del Símbolo Digital).

La administración concomitante de la loperamida (dosis única de 16 mg) y ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína P, provocó un aumento de 5 veces las concentraciones plasmáticas de la loperamida. Este aumento no estuvo relacionado con un incremento de los efectos farmacodinámicos de acuerdo con lo medido por la pupilometría.

El tratamiento concomitante con la desmopresina oral provocó un aumento de 3 veces las concentraciones plasmáticas de la desmopresina, presumiblemente debido a una motilidad gastrointestinal más lenta.

La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la  $C_{max}$  y AUC de saquinavir, posiblemente por una reducción de la absorción de saquinavir por efecto de loperamida en el tracto gastrointestinal, por lo que debería evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.

Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto (Por ej. puede potenciar la acción de los anticolinérgicos e inhibidores del peristaltismo intestinal).

El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y depresión del sistema nervioso central.

Loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo y/o desarrollo embrional/fetal y/o parto y/o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Aunque no hay constancia de que la loperamida presente propiedades teratogénicas o embriotóxicas en animales, antes de administrarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deben considerar los beneficios terapéuticos descritos frente a los riesgos potenciales.

##### Lactancia

Hay poca información sobre la excreción de loperamida en leche materna, pero se han detectado pequeñas cantidades del fármaco en la leche de madres en período de lactancia, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos de Loperan en la fertilidad de las personas.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En pacientes en tratamiento con loperamida, se puede producir cansancio, mareo y somnolencia, por lo que se aconseja no utilizar máquinas ni conducir vehículos.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $\leq 1/10.000$ ), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias proporcionadas a continuación son un reflejo de los datos comunicados de acontecimientos adversos espontáneos y no representan las incidencias o frecuencias verdaderas observadas en los ensayos clínicos o en los estudios epidemiológicos

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencias</b>
Trastornos psiquiátricos	Somnolencia.	Muy raras

Trastornos gastrointestinales	Megacolon tóxico (estreñimiento, distensión abdominal, náuseas y vómitos) dolor abdominal y/o distensión abdominal, íleo paralítico, particularmente cuando no se han cumplido las recomendaciones establecidas (Ver dosificación, duración del tratamiento, contraindicaciones), sequedad bucal, flatulencia y dispepsia.	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad (erupciones cutáneas), angioedema, exantema, urticaria y prurito.	Muy raras
	Se han comunicado casos aislados de angioedema, erupciones bullosas como síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica con el uso de loperamida clorhidrato.	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso central	Cansancio, somnolencia o mareo, pérdida o disminución de la consciencia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas y en algunos casos reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo shock anafiláctico y reacciones anafilactoides	Frecuencia no conocida

Varios de los efectos adversos comunicados durante las investigaciones clínicas y la experiencia post-comercialización con loperamida son síntomas frecuentes del síndrome diarreico subyacente (dolor/malestar abdominal, náuseas, vómitos, sequedad de boca, cansancio, somnolencia, mareos, estreñimiento y flatulencia). Estos síntomas suelen ser difíciles de distinguir de las reacciones adversas al fármaco.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

##### *Síntomas*

En caso de sobredosis (incluida sobredosis relacionada con disfunción hepática), se puede presentar: depresión del sistema nervioso central (estupor, coordinación anormal, somnolencia, miosis, hipertensión muscular, depresión respiratoria), sequedad de boca, malestar abdominal, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, atonía del íleon.

Los niños son más sensibles a los efectos sobre el sistema nervioso central que los adultos.

Se han observado acontecimientos cardiacos, tales como prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, otras arritmias ventriculares graves, parada cardiaca y síncope en pacientes que ingirieron sobredosis de loperamida HCl (ver sección 4.4). Se han notificado también casos mortales.

#### *Tratamiento*

Si se presentaran los síntomas por sobredosis, se puede administrar naloxona como antídoto.

Puesto que la duración de la acción de la loperamida es mayor que la de naloxona (1 a 3 horas) podría estar indicado un tratamiento repetitivo con naloxona. Por tanto, el paciente debe ser monitorizado atentamente durante al menos 48 horas para detectar posibles depresiones del sistema nervioso central.

En caso de ingestión accidental: se debe administrar carbón activo lo antes posible después de la ingestión, seguido de lavado gástrico si no se ha producido el vómito.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antidiarreico; antipropulsivo; loperamida.

Código ATC: A07DA03.

Loperamida es un derivado de la piperidina y se utiliza como antidiarreico por su acción normalizadora del hiperperistaltismo y del equilibrio hidroelectrolítico entre la secreción y la absorción a través de la pared del intestino.

Loperamida es un fármaco activo por vía oral que reduce la motilidad gastrointestinal. Se une a los receptores opiáceos en la pared intestinal. Como consecuencia, inhibe la secreción de acetilcolina y prostaglandinas, por lo tanto reduce el peristaltismo propulsivo, incrementando el tiempo de tránsito en el intestino. Loperamida incrementa el tono del esfínter anal, y así reduce la incontinencia y urgencia.

Loperamida tiene una gran afinidad por la pared intestinal y sufre intenso metabolismo de primer paso, por lo que sólo una cantidad muy pequeña alcanza la circulación sistémica.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Loperamida es fácilmente absorbida por el intestino (aproximadamente un 40%), pero es extraída por completo en el hígado, donde se metaboliza, conjuga y excreta por vía biliar. Debido a su alta afinidad por la pared intestinal y a su elevado metabolismo del primer paso, apenas alcanza la circulación sistémica.

#### Distribución

La vida media de loperamida es de aproximadamente 11 horas (10,8 horas) dentro de un rango de 9 a 14 horas. Los estudios de distribución realizados en ratas han mostrado una alta afinidad por la pared intestinal con unión a los receptores de la capa longitudinal del músculo.

#### Eliminación

La eliminación se produce principalmente mediante N-desmetilación oxidativa, que es la principal vía metabólica de loperamida. La excreción de loperamida intacta y de los metabolitos se produce principalmente a través de las heces. La eliminación urinaria asciende a menos del 2%.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad realizados con loperamida de hasta 12 meses de duración en perros y de hasta 18 meses de duración en ratas, no han mostrado ningún efecto tóxico, salvo una cierta reducción del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos con dosis diarias de hasta 5 mg/kg/día en perros [30 veces superiores a la dosis máxima para uso en seres humanos (MHUL)] y de hasta 40 mg/kg/día en ratas [240 veces superior a la MHUL]. Las dosis sin efecto tóxico (NTEL) en estos estudios fueron de 1,25 mg/kg/día en perros (8 veces superior a la MHUL) y de 10 mg/kg/día en ratas (60 veces superior a la MHUL).

Los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* realizados indicaron que loperamida no es genotóxica. No se observó que tuviera potencial carcinógeno. En estudios sobre la reproducción, dosis muy altas de loperamida [40 mg/kg/día, 240 veces superior a la MHUL] alteraron la fertilidad y la supervivencia del feto y también fueron tóxicas para la madre en ratas. Dosis menores no tuvieron efectos sobre la salud del feto o de la madre y no afectaron al desarrollo perinatal ni posnatal.

Los efectos preclínicos se observaron sólo con exposiciones consideradas bastante superiores a la exposición máxima en seres humanos, lo que indica que son poco relevantes para el uso clínico.

La evaluación preclínica de loperamida, tanto *in vitro* como *in vivo*, no ha mostrado efectos electrofisiológicos cardiacos importantes dentro del rango de concentraciones con interés terapéutico ni con múltiplos significativos de este rango (concentraciones hasta 47 veces mayores). Sin embargo, con concentraciones extremadamente altas asociadas a sobredosis (ver sección 4.4), la loperamida tiene efectos electrofisiológicos cardiacos consistentes en inhibición de las corrientes de potasio (hERG) y sodio, y en arritmias.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

Excipientes de la cápsula: Tapa y cuerpo: Dióxido de titanio (E-171) y Gelatina.

Tapa: Indigo carmín (E-132), quinolina (E-104).

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

5 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No necesita condiciones especiales de almacenamiento y conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 10 y 20 cápsulas acondicionadas en blister de aluminio/PVC.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHIESI ESPAÑA S.A.U.

Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10

08908 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Número de registro: 55.317.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de autorización: Julio de 1981.

Fecha de renovación: Enero 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2017.