

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Loperamida Grindeks 2 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 2 mg de loperamida hidrocloreuro.

Excipientes con efecto conocido: cada cápsula contiene 95 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras de gelatina del n.º 3 (de aproximadamente 16 mm × 6 mm), de cuerpo de color rosa y tapa verde oscuro, que contienen polvo de color blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

La dosis inicial son 2 cápsulas (4 mg), seguido de 1 cápsula (2 mg) después de cada deposición diarreica. La dosis total diaria no debe exceder las 6 cápsulas (12 mg).

##### Adolescentes mayores de 12 años

La dosis inicial son 2 cápsulas (4 mg), seguido de 1 cápsula (2 mg) después de cada deposición diarreica. La dosis total diaria no debe exceder las 4 cápsulas (8 mg).

##### Niños menores de 12 años

Los datos limitados actualmente disponibles para el uso en niños menores de 12 años están descritos en la sección 4.8.

En el caso de niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años, puede que sean más adecuados otros medicamentos con loperamida con una forma farmacéutica distinta (p. ej., solución oral) y una concentración más baja. El uso en niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años debe realizarse con prescripción médica. En el caso de niños menores de 2 años, ver sección 4.3.

La duración máxima del tratamiento es de 48 horas.

##### Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, la loperamida se debe usar con precaución en esta población de pacientes por la reducción del metabolismo de primer paso (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas de Loperamida Grindeks se deben tragar enteras con la ayuda de un poco de líquido. Las cápsulas no se deben masticar por su sabor amargo. Las cápsulas se pueden tomar en cualquier momento del día con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No se recomienda el uso loperamida en niños menores de 2 años de edad.
- La loperamida no se debe emplear como tratamiento principal:
  - En pacientes que presenten disentería aguda, acompañada de fiebre elevada y sangre en las heces.
  - En pacientes que presenten colitis ulcerosa aguda.
  - En pacientes que presenten colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos de amplio espectro.
  - En pacientes que presenten enterocolitis bacteriana provocada por microorganismos invasores, como *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.

La loperamida no se debe usar en trastornos en los que la inhibición del peristaltismo pueda ser nociva (p. ej., íleo, subíleo, megacolon, megacolon tóxico, etc.). Si aparece estreñimiento, distensión abdominal o íleo, se debe suspender de inmediato la administración de loperamida.

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

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato a un médico en el caso de presentar heces duras inusuales o en el caso de que el paciente deje de sentir movimientos intestinales mientras esté en tratamiento con este medicamento.

El tratamiento no sustituye al tratamiento antibiótico en la diarrea infecciosa.

Se debe advertir a los pacientes con diarrea aguda que suspendan el tratamiento y que consulten a su médico, si no se observa una mejoría clínica en el plazo de 48 horas.

El tratamiento de la diarrea con loperamida es únicamente sintomático. Siempre que se pueda determinar la causa subyacente, se debe administrar un tratamiento específico cuando sea adecuado. La prioridad en la diarrea aguda es la prevención o la inhibición de la depleción de líquidos y electrolitos. En caso de deshidratación, la medida terapéutica más importante es la administración de líquidos adecuados y la reposición de electrolitos. Esto es particularmente importante en niños pequeños o en pacientes de edad avanzada y debilitados con diarrea aguda. En caso de deshidratación, el paciente podría marearse y vomitar. La boca seca también puede ser un signo de deshidratación.

Los pacientes con SIDA que estén siendo tratados con este fármaco para la diarrea deben suspender el tratamiento al primer síntoma de distensión abdominal. Se han notificado casos de megacolon tóxico en pacientes con SIDA y colitis infecciosa causada tanto por patógenos víricos como bacterianos que estaban siendo tratados con loperamida.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, la loperamida se debe usar con precaución en esta población de pacientes por la reducción del metabolismo de primer paso.

Se debe extremar la precaución cuando se use este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática, ya que la sobredosis puede provocar una toxicidad en el SNC.

Se han notificado casos de acontecimientos cardíacos, lo que incluye prolongación del intervalo QT y el complejo QRS y *torsades de pointes*, que guardaban relación con la sobredosis. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal (ver sección 4.9). La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada preexistente. Los pacientes no deben sobrepasar la dosis recomendada ni la duración recomendada del tratamiento.

#### Excipientes

Se debe advertir a los pacientes que cada cápsula de Loperamida contiene 95 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Los datos preclínicos han mostrado que la loperamida es un sustrato de la glucoproteína P. La administración simultánea de loperamida (dosis única de 16 mg) y quinidina o ritonavir (inhibidores de la glucoproteína P) aumentó del doble al triple las concentraciones plasmáticas de loperamida. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción farmacocinética con los inhibidores de la glucoproteína P cuando se administra loperamida en la posología recomendada (2-16 mg al día).

La administración simultánea de loperamida (dosis única de 4 mg) e itraconazol —un inhibidor de la CYP3A4 y la glucoproteína P— tuvo como resultado un aumento del triple al cuádruple de las concentraciones plasmáticas de loperamida. En el mismo estudio, se observó que un inhibidor de la CYP2C8 —el gemfibrozilo— aumentaba aproximadamente al doble la concentración de loperamida. La combinación de itraconazol y gemfibrozilo dio como resultado un aumento del cuádruple de las concentraciones plasmáticas máximas de loperamida y 13 veces la exposición plasmática total. Estos aumentos no se relacionaron con efectos en el sistema nervioso central, tal como se pudo comprobar con las pruebas psicomotoras (como somnolencia subjetiva y la Prueba de Sustitución del Símbolo Digital).

La administración simultánea de loperamida (dosis única de 16 mg) y ketoconazol —un inhibidor de la CYP3A4 y la glucoproteína P— tuvo como resultado un aumento de 5 veces las concentraciones plasmáticas de loperamida. Este aumento no se asoció a un aumento de los efectos farmacodinámicos de acuerdo con lo medido por la pupilometría.

El tratamiento simultáneo con desmopresina por vía oral produjo un aumento del triple de las concentraciones plasmáticas de desmopresina, posiblemente debido a una reducción de la motilidad gastrointestinal.

Se prevé que los fármacos que poseen propiedades farmacológicas semejantes potencien el efecto de la loperamida y que se reduzca el efecto de los fármacos que aceleran el tránsito intestinal.

La loperamida puede interactuar con el saquinavir, la hierba de San Juan (hipérico) y la valeriana.

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

##### Embarazo

Existe un número limitado de datos relativos al uso de loperamida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de loperamida durante el embarazo, en especial, en el primer trimestre.

##### Lactancia

La loperamida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Por tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

Las mujeres embarazadas o lactantes deben consultar a su médico acerca del uso de este medicamento.

##### Fertilidad

No se dispone de datos relativos a los efectos de loperamida en la fertilidad en humanos. Los resultados obtenidos en los estudios realizados en animales no indican ningún efecto de loperamida en la fertilidad con las dosis terapéuticas.

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

Loperamida Grindeks influye moderadamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cuando se trata la diarrea con loperamida puede aparecer cansancio, mareo o somnolencia, por lo que se recomienda tener precaución al conducir o realizar trabajos que puedan ser peligrosos.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Adultos y adolescentes de $\geq 12$ años

La seguridad de loperamida se ha evaluado en 3076 adultos y adolescentes de  $\geq 12$  años de edad que participaron en 31 ensayos clínicos controlados y no controlados sobre el tratamiento de la diarrea. De ellos, 2755 pacientes recibieron tratamiento para la diarrea aguda en 26 estudios, y 321 pacientes con diarrea crónica recibieron tratamiento en cinco estudios.

Las reacciones adversas medicamentosas que fueron notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 1$  %) en los ensayos clínicos con loperamida en la diarrea aguda fueron estreñimiento (2,7 %), flatulencia (1,7 %), cefalea (1,2 %) y náuseas (1,1 %). Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento que fueron notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 1$  %) en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con diarrea crónica fueron flatulencia (2,8 %), estreñimiento (2,2 %), náuseas (1,2 %) y mareo (1,2 %).

Las categorías según la frecuencia emplean la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. RAM notificadas con el uso de loperamida procedentes de los ensayos clínicos llevados a cabo en adolescentes de  $\geq 12$  años de edad o la experiencia poscomercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Indicación	
	Diarrea aguda (N = 2755)	Experiencia poscomercialización:
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Reacción de hipersensibilidad*		Rara
Reacción anafiláctica (incluido <i>shock</i> anafiláctico)*		Rara
Reacción anafilactoide*		Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	Frecuente	
Mareo	Poco frecuente	
Somnolencia*		Poco frecuente
Pérdida de consciencia*		Rara
Estupor*		Rara
Nivel de consciencia disminuido*		Rara
Hipertonía*		Rara
Dificultad en la coordinación*		Rara
<b>Trastornos oculares</b>		
Miosis*		Rara
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Pancreatitis aguda		Frecuencia no conocida
Estreñimiento, náuseas, flatulencia	Frecuentes	
Dolor abdominal, molestias abdominales, boca seca	Poco frecuentes	
Dolor en la zona superior del abdomen, vómitos	Poco frecuentes	
Distensión abdominal	Rara	
Íleo* (incluido íleo paralítico)		Rara
Megacolon* (incluido megacolon tóxico)		Rara
Glosalgia*		Rara
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	Poco frecuente	
Erupción ampollosa* (lo que incluye el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el eritema multiforme)		Rara
Angioedema*		Rara

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Indicación	
	Diarrea aguda (N = 2755)	Experiencia poscomercialización:
Urticaria*		Rara
Prurito*		Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Retención urinaria*		Rara
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga*		Rara

\* Síntomas notificados tras la comercialización. Puesto que los informes poscomercialización no hacían distinción entre las indicaciones crónica y aguda ni entre la población adulta y la pediátrica, la frecuencia se ha calculado a partir de los datos de todos los ensayos clínicos realizados con loperamida.

#### Población pediátrica

La seguridad de loperamida se ha evaluado en 607 niños de 10 días a 13 años de edad que participaron en un total de 13 ensayos clínicos controlados y no controlados del tratamiento de la diarrea aguda. En términos generales, las reacciones adversas que se produjeron en esta población de pacientes fueron comparables a las observadas en los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y adolescentes de 12 años y en adelante.

#### 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### 4.9 Sobredosis

#### Síntomas

En caso de sobredosis (incluida la sobredosis relativa debida a la insuficiencia hepática), se puede producir una depresión del SNC (estupor, anomalías en la coordinación, somnolencia, miosis, hipertonia muscular y depresión respiratoria), boca seca, molestias abdominales, náuseas, vómitos, estreñimiento, retención urinaria e íleo.

La población pediátrica puede ser más sensible a los efectos en el SNC que los adultos.

En las personas que hayan ingerido sobredosis de loperamida (se han notificado dosis de 40 mg a 792 mg), se han observado acontecimientos cardiovasculares, como prolongación del intervalo QT y del complejo QRS u otras arritmias ventriculares graves (lo que incluye *torsades de pointes*), parada cardíaca y síncope (ver sección 4.4). También se han notificado casos mortales. La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada preexistente.

#### Tratamiento

En casos de sobredosis, se debe instaurar la monitorización de la prolongación del intervalo QT mediante ECG.

Si se producen síntomas sobre el SNC por la sobredosis, como antídoto se puede administrar naloxona. Puesto que la duración de la acción de la loperamida es más prolongada que la de la naloxona (1-3 horas), puede estar indicada la repetición del tratamiento con naloxona. Por tanto, se debe monitorizar estrechamente al paciente durante un período mínimo de 48 horas para poder detectar una posible depresión del SNC.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipropulsivos; código ATC: A07DA03

#### Mecanismo de acción

La loperamida se une al receptor opiáceo de la pared del intestino, con lo que se reduce el peristaltismo propulsivo y se aumenta el tiempo de tránsito en el intestino, inhibiendo la liberación de acetilcolina y prostaglandina. La loperamida aumenta la absorción de agua y electrólitos, en especial, en el ileon. La loperamida también aumenta el tono del esfínter anal, lo que ayuda a reducir la incontinencia y la urgencia fecales.

Dada su alta afinidad por la pared intestinal y su elevado metabolismo de primer paso, la loperamida apenas llega a la circulación sistémica.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La loperamida es absorbida principalmente por el intestino, pero, como resultado de su importante metabolismo de primer paso, su biodisponibilidad sistémica es de solo aproximadamente el 0,3 %.

#### Distribución

Los estudios realizados sobre la distribución en ratas muestran una elevada afinidad por la pared intestinal, con una gran preferencia por la unión a los receptores que se encuentran en la capa muscular longitudinal. La unión a proteínas plasmáticas de la loperamida es del 95 %, principalmente a la albúmina. Los datos preclínicos han mostrado que la loperamida es un sustrato de la glucoproteína P.

#### Biotransformación

La loperamida es extraída prácticamente por completo por el hígado, donde se metaboliza, conjuga y excreta predominantemente a través de la bilis. La ruta metabólica principal de la loperamida es la *N*-desmetilación oxidativa, que está mediada principalmente por la CYP3A4 y la CYP2C8. Dado su efecto de primer paso tan elevado, las concentraciones plasmáticas del fármaco inalterado permanecen extremadamente bajas.

#### Eliminación

La semivida de la loperamida en el ser humano es de alrededor de 11 horas, con un intervalo de 9 a 14 horas. La excreción de la loperamida inalterada y de los metabolitos se produce principalmente a través de las heces.

#### Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en la población pediátrica. Se prevé que el comportamiento farmacocinético de la loperamida y las interacciones de otros fármacos con la loperamida sean comparables a la de los adultos.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos preclínicos se observaron únicamente con exposiciones que sobrepasaban la exposición máxima para humanos, lo que sugiere que tiene una relevancia clínica menor. En los estudios sobre diarrea aguda y crónica realizados con loperamida, no se observó una toxicidad destacable.

La evaluación preclínica *in vitro* e *in vivo* de la loperamida no ha mostrado efectos electrofisiológicos cardíacos de relevancia dentro de su intervalo de concentraciones con interés terapéutico ni con múltiples significativos de este intervalo (de hasta 47 veces). No obstante, con concentraciones sumamente elevadas asociadas a sobredosis (ver sección 4.4), la loperamida tiene efectos electrofisiológicos cardíacos consistentes en la inhibición de las corrientes de potasio (*hERG*) y sodio y arritmias.

En los estudios *in vivo* e *in vitro* de loperamida hidrocloreto e hidrocloreto óxido de loperamida —un fármaco de la loperamida hidrocloreto— no se han encontrado indicios de efectos mutagénicos. Los estudios de carcinogenicidad con loperamida hidrocloreto no mostraron indicios de potencial carcinógeno.

La loperamida no tuvo ningún efecto en la fertilidad en ratas macho cuando se administró por vía oral antes del apareamiento con dosis de hasta aproximadamente 40 mg/kg. En los estudios sobre toxicidad para la reproducción, no se observaron efectos importantes en la fertilidad, el desarrollo embrionario ni en la lactancia tras la administración de dosis maternas no tóxicas. No se observaron indicios de teratogenicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Estearato de magnesio (E-572)

#### *Cubierta de la cápsula:*

Gelatina (E-441)  
Dióxido de titanio (E-171)  
Óxido de hierro rojo (E-172)  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Azul brillante FCF (E-133)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tamaños de envase: caja de cartón con blísters de PVC/Alu de 6, 8, 10, 12, 18 o 20 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **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**

AS GRINDEKS.  
Krustpils iela 53, Riga, LV-1057, Letonia  
Tel.: (+371) 67083205  
Fax: (+371) 67083505  
Correo electrónico: grindeks@grindeks.lv

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

89192

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

Diciembre 2023

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

04/2023