

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diarfin Flas 2 mg liofilizado oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada liofilizado oral contiene 2 mg de hidrocloreuro de loperamida , equivalente a 1,85 mg de loperamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada liofilizado oral contiene 1 mg de aspartamo (E-951).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado oral.

Comprimidos redondos blancos o casi blancos con la inscripción “T” grabada por una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Dos liofilizados orales (4 mg) inicialmente, seguidos de un liofilizado oral (2 mg) tras cada deposición diarreica como mínimo una hora después de la dosis inicial. La dosis habitual es de tres a cuatro liofilizados orales (6 mg-8 mg) al día; la dosis máxima diaria no debe superar los seis liofilizados orales (12 mg).

Adolescentes de 12 años o más

Un liofilizado oral (2 mg) inicialmente, seguido de un liofilizado oral (2 mg) tras cada deposición diarreica como mínimo una hora después de la dosis inicial.

La dosis máxima diaria no debe superar los cuatro liofilizados orales (8 mg).

La duración máxima del tratamiento sin consultar con un médico es de dos días.

Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños de 2 a 12 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, este medicamento debe utilizarse con precaución en tales pacientes debido al reducido efecto de primer paso (ver sección 4.4).

Forma de administración

El liofilizado oral debe colocarse sobre la lengua, donde se disuelve y puede tragarse con la saliva. No es necesario ingerir ningún líquido para tomarlo.

4.3. Contraindicaciones

Hidrocloruro de loperamida está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- niños menores de 2 años
- pacientes con disentería aguda, que se caracteriza por sangre en las heces y temperatura corporal elevada
- pacientes con colitis ulcerosa aguda
- pacientes con enterocolitis bacteriana causada por microorganismos invasores, entre ellos *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*
- pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos de amplio espectro

Hidrocloruro de loperamida no debe usarse cuando tenga que evitarse la inhibición del peristaltismo debido al posible riesgo de secuelas importantes, como íleo, megacolon y megacolon tóxico.

Debe suspenderse cuanto antes la administración de hidrocloruro de loperamida cuando se presenten íleo o estreñimiento o cuando aparezca distensión abdominal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento de la diarrea con hidrocloruro de loperamida es sólo sintomático. Cuando pueda determinarse una causa subyacente, debe administrarse un tratamiento específico según corresponda.

En la diarrea aguda la prioridad es la prevención o la corrección de la disminución de electrolitos y la deshidratación, que resultan especialmente importantes en niños pequeños y en pacientes ancianos debilitados con diarrea aguda. El uso de hidrocloruro de loperamida no impide la administración de un tratamiento de rehidratación y de reposición de electrolitos adecuado.

Dado que la diarrea persistente puede ser un indicador de otros trastornos potencialmente más graves, no debe usarse hidrocloruro de loperamida durante períodos prolongados hasta que se haya investigado la causa subyacente.

En la diarrea aguda, si no se observa una mejora clínica en 48 horas debe suspenderse la administración de hidrocloruro de loperamida y recomendarse a los pacientes que consulten con su médico.

Debe interrumpirse el tratamiento con hidrocloruro de loperamida en cuanto las deposiciones se solidifiquen o en cuanto dejen de producirse nuevas deposiciones durante más de 12 horas.

Los pacientes de SIDA tratados con hidrocloruro de loperamida para la diarrea deben suspender la administración del tratamiento cuando se produzcan los primeros signos de distensión abdominal. Se han notificado casos aislados de estreñimiento crónico con un aumento del riesgo de sufrir megacolon tóxico en pacientes de SIDA con colitis infecciosa provocada por patógenos tanto víricos como bacterianos tratados

con hidrocloreuro de loperamida.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar este medicamento con precaución en tales pacientes debido a la reducción del efecto de primer paso, porque puede conllevar una sobredosis relativa que da lugar a toxicidad en el sistema nervioso central (SNC).

Se han notificado episodios cardíacos que abarcan prolongación del intervalo QT y del complejo QRS, así como *torsades de pointes*, asociados a la sobredosis. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal (ver sección 4.9). La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente. Los pacientes no deben superar la dosis ni la duración recomendadas del tratamiento.

Diarfin Flas contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por liofilizado oral; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Diarfin Flas contiene aspartamo

Este medicamento contiene 1 mg de aspartamo en cada liofilizado oral. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos preclínicos han demostrado que el hidrocloreuro de loperamida es un sustrato de la glucoproteína P. La administración concomitante de hidrocloreuro de loperamida (dosis única de 16 mg) con quinidina o ritonavir, ambos inhibidores de la glucoproteína P, causó un aumento que duplicó o triplicó las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de loperamida. Se desconoce la trascendencia clínica de esta interacción farmacocinética con inhibidores de la glucoproteína P cuando se administra el hidrocloreuro de loperamida en las dosis recomendadas.

La administración concomitante de hidrocloreuro de loperamida (dosis única de 4 mg) e itraconazol, un inhibidor de la CYP3A4 y la glucoproteína P, causó un aumento que triplicó o cuadruplicó las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de loperamida. En el mismo estudio un inhibidor de la CYP2C8, el gemfibrozilo, duplicó aproximadamente las concentraciones de hidrocloreuro de loperamida. La combinación de itraconazol y gemfibrozilo derivó en un aumento que cuadruplicó las concentraciones plasmáticas máximas de hidrocloreuro de loperamida y multiplicó por 13 la exposición plasmática total. Estos aumentos no se asociaron con efectos en el sistema nervioso central (SNC) según las mediciones con pruebas psicomotoras (es decir, somnolencia subjetiva y prueba de sustitución de dígitos por símbolos [DSST]).

La administración concomitante de hidrocloreuro de loperamida (dosis única de 16 mg) y ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4 y la glucoproteína P, causó un aumento que quintuplicó las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de loperamida. Este aumento no se asoció a un incremento de los efectos farmacodinámicos medidos por pupilometría.

El tratamiento concomitante con desmopresina oral conllevó un aumento que triplicó las concentraciones plasmáticas de desmopresina, presumiblemente debido a la reducción de la movilidad gastrointestinal.

Se prevé que los medicamentos con propiedades farmacológicas similares puedan potenciar el efecto de la loperamida y que los fármacos que aceleran el tránsito gastrointestinal puedan reducir su efecto.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso del hidrocloreuro 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 del hidrocloreto de loperamida durante el embarazo.

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a la loperamida en madres en período de lactancia es insignificante. Puede prescribirse temporalmente la loperamida durante la lactancia si las medidas dietéticas resultan insuficientes.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos del hidrocloreto de loperamida en la fertilidad en humanos. Los resultados en animales no indican ningún efecto del hidrocloreto de loperamida sobre la fertilidad en dosis terapéuticas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En casos de síndromes diarreicos tratados con loperamida pueden aparecer cansancio, mareos o somnolencia. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad de hidrocloreto de loperamida en 607 pacientes con edades comprendidas entre 10 días y 13 años que participaron en 13 estudios clínicos comparativos o no comparativos en los que se utilizó hidrocloreto de loperamida para el tratamiento de la diarrea aguda. En general, el perfil de reacciones adversas en esta población de pacientes resultó similar al observado en los estudios clínicos con hidrocloreto de loperamida en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Adultos y niños de 12 años o más

Se evaluó la seguridad del hidrocloreto de loperamida en 2755 pacientes adultos y niños de 12 años o mayores que participaron en 26 estudios clínicos comparativos y no comparativos en los que se utilizó el hidrocloreto de loperamida para el tratamiento de la diarrea aguda.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (es decir, con una incidencia ≥ 1 %) en los ensayos clínicos con hidrocloreto de loperamida para la diarrea aguda fueron estreñimiento (el 2,7 %), flatulencia (el 1,7 %), cefalea (el 1,2 %) y náuseas (el 1,1 %).

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas al medicamento que se han notificado con el uso de hidrocloreto de loperamida en los ensayos clínicos (para la diarrea aguda) o tras la comercialización.

Las categorías de frecuencia utilizan la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/10.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: reacciones adversas al medicamento

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | No conocida |
|---|---|--|--|--------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacción de hipersensibilidad ^a Reacción anafiláctica (incluyendo choque anafiláctico) ^a Reacción anafilactoide ^a | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareo Somnolencia ^a | Pérdida de conciencia ^a Estupor ^a Alteración del nivel de conciencia ^a Hipertonía muscular ^a Coordinación anormal ^a | |
| Trastornos oculares | | | Miosis ^a | |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento Náuseas Flatulencia | Dolor abdominal Molestia abdominal Boca seca Dolor en la zona superior del abdomen Vómitos Dispepsia ^a | Íleo ^a (que comprende íleo paralítico) Megacolon ^a (que abarca megacolon tóxico ^b) Distensión abdominal Glosodinia ^c | Pancreatitis aguda |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción | Erupción ampollosa ^a (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme) Angioedema ^a Urticaria ^a Prurito ^a | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Retención urinaria ^a | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | Fatiga ^a | |
| <p>^aLa inclusión de este término se basa en los informes post-comercialización de hidrocloreuro de loperamida. Dado que el proceso para determinar reacciones adversas posteriores a la comercialización no diferenció entre indicaciones agudas y crónicas ni entre adultos y niños, la frecuencia se estima a partir de todos los ensayos clínicos con hidrocloreuro de loperamida (administración breve y prolongada), incluyendo ensayos en niños de 12 años o menos ($N = 3683$).</p> <p>^bVer sección 4.4, «Advertencias y precauciones especiales de empleo».</p> <p>^cSolo se notificó con el comprimido bucodispersable.</p> | | | | |

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

Signos y síntomas

En caso de sobredosis (incluyendo sobredosis relativa debida a una disfunción hepática) pueden producirse: depresión del SNC (estupor, coordinación anormal, somnolencia, miosis, hipertonia muscular y depresión respiratoria), estreñimiento, retención urinaria e íleo. Los niños y los pacientes con disfunción hepática pueden resultar más sensibles a los efectos en el SNC.

En individuos que han ingerido sobredosis de hidrocloreto de loperamida, se han observado episodios cardíacos como prolongación del intervalo QT y del complejo QRS, *torsades de pointes*, otras arritmias ventriculares graves, parada cardíaca y síncope (ver sección 4.4). También se han notificado casos de muerte. La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

Tratamiento

En caso de sobredosis es necesario comenzar un seguimiento por ECG para detectar una posible prolongación del intervalo QT.

Si aparecen síntomas de sobredosis en el SNC puede administrarse naloxona como antídoto. Dado que la duración de la acción de hidrocloreto de loperamida es más prolongada que la de naloxona (de una a tres horas), puede estar indicado repetir el tratamiento con naloxona. Por lo tanto, el paciente debe someterse a un seguimiento estricto durante un mínimo de 48 horas para detectar cualquier posible depresión del sistema nervioso central.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, inhibidores de la motilidad intestinal

Código ATC: A07DA03

Hidrocloreto de loperamida se une al receptor opioideo en la pared intestinal, por lo que reduce el peristaltismo propulsivo, aumenta el tiempo de tránsito intestinal y potencia la reabsorción de agua y electrolitos. El hidrocloreto de loperamida aumenta el tono del esfínter anal, lo que permite reducir la incontinencia fecal y la necesidad urgente de defecar.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 56 pacientes con diarrea aguda que recibieron loperamida, el comienzo de la acción antidiarreica se observó transcurrida una hora después de la administración de una dosis única de 4 mg. Las comparaciones clínicas con otros antidiarreicos confirmaron este inicio de acción excepcionalmente rápido de la loperamida.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mayor parte del hidrocloreto de loperamida se absorbe en el intestino, pero, como consecuencia del significativo efecto de primer paso, la biodisponibilidad sistémica es apenas del 0,3 % aproximadamente.

Distribución

Los estudios de distribución en ratas mostraron una gran afinidad por la pared intestinal, con una preferencia por la unión a los receptores de la capa muscular longitudinal. La unión a las proteínas plasmáticas de hidrocloreto de loperamida es del 95 %, principalmente a la albúmina. Los datos preclínicos han demostrado que hidrocloreto de loperamida es un sustrato de la glucoproteína P.

Biotransformación

Hidrocloreto de loperamida se extrae casi completamente en el hígado, donde se metaboliza de forma predominante, se conjuga y se excreta a través de la bilis. La *N*-desmetilación oxidativa es la principal vía metabólica del hidrocloreto de loperamida, en la que participan principalmente la CYP3A4 y la CYP2C8. Debido al elevado efecto de primer paso, las concentraciones plasmáticas del fármaco inalterado se mantienen extremadamente bajas.

Eliminación

La semivida del hidrocloreto de loperamida en el hombre es de aproximadamente 11 horas, con un intervalo de 9 a 14 horas. La excreción del hidrocloreto de loperamida inalterado y los metabolitos se produce principalmente en las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Las evaluaciones preclínicas *in vitro* e *in vivo* de hidrocloreto de loperamida no indican ningún efecto cardíaco electrofisiológico en el intervalo de concentraciones terapéuticas pertinentes ni en múltiples importantes de este intervalo (de hasta 47 veces). Sin embargo, en concentraciones extremadamente altas asociadas a sobredosis (ver sección 4.4), hidrocloreto de loperamida ejerce acciones electrofisiológicas cardíacas que consisten en la inhibición de las corrientes de potasio (hERG) y sodio, y provoca arritmias.

No se detectó ningún efecto mutagénico en los estudios *in vitro* e *in vivo* con hidrocloreto de loperamida ni con óxido de loperamida, un profármaco de hidrocloreto de loperamida. Los estudios de carcinogénesis con hidrocloreto de loperamida no arrojaron ningún dato indicativo de potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad para la reproducción no se detectó ningún efecto importante en la fertilidad, el desarrollo embrionario ni la lactancia tras la administración de dosis maternas no tóxicas. No se observó ningún dato indicativo de teratogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Pululano

Manitol (E-421)

Hidrogenocarbonato de sodio

Aspartamo (E-951)

Polisorbato 80

Sabor a menta (maltodextrina de maíz, ingredientes aromatizantes y almidón modificado de maíz ceroso)

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

Blísteres en envases de 6 o 12 y 10 liofilizados orales.

El blíster está compuesto de un blíster de PVC/poliamida/aluminio/PVC con lámina de sellado desprendible de papel/PET/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial. 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.

Para retirar el liofilizado oral del blíster:

- levantar el borde de la lámina,
- desprender la lámina completamente,
- volcar el liofilizado oral, y
- retirar el liofilizado oral del blíster.

No presione el liofilizado oral contra la lámina para extraerlo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86.472

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

Diciembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).