

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Loperamida Aurovitas 2 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 2 mg de hidrocloreuro de loperamida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 144,6 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura, con tapa y cuerpo de color blanco opaco, de tamaño “4”, grabadas con “2” en la tapa y “L” en el cuerpo con tinta negra y rellenas con un polvo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda (ocasional) en adultos y niños mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos

Iniciar el tratamiento tomando 4 mg (2 cápsulas) seguida de 2 mg (1 cápsula) después de cada deposición diarreica.

No tomar más de 8 cápsulas (16 mg de loperamida) al día.

Niños mayores de 12 años

La dosis inicial es 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:

Peso niño	Número máximo de cápsulas por día
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

La duración máxima del tratamiento será de 2 días.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún reajuste de dosis

Insuficiencia hepática

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia hepática, Loperamida Aurovitas 2 mg cápsulas duras debe usarse con precaución en estos pacientes dada la reducción del metabolismo de primer paso (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Insuficiencia renal

No se requiere un reajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal

Forma de administración:

Las cápsulas se deben tomar con un vaso de agua o líquido

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1
- No se debe utilizar en niños menores de 12 años.
- No debe utilizarse como terapia principal en:
 - pacientes con disentería aguda, caracterizada por la presencia de sangre en heces y fiebre elevada,
 - pacientes con colitis ulcerosa aguda,
 - pacientes con enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*,
 - pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

Loperamida 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.

Se debe discontinuar rápidamente el tratamiento con loperamida si se presenta estreñimiento, distensión abdominal o desarrollo del íleo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento de la diarrea con loperamida es únicamente sintomático. Siempre que se pueda determinar una etiología subyacente, se debe administrar un tratamiento específico cuando corresponda. En pacientes con diarrea, especialmente 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. No se debe administrar loperamida a niños menores de 12 años sin prescripción y supervisión médica.

En diarrea aguda, si no se observa mejoría clínica en 48 horas, se interrumpirá el tratamiento con hidrocloreuro de loperamida. Se debe informar a los pacientes que deben consultar a su médico en caso que esta situación ocurriera.

Los pacientes con SIDA que son tratados con loperamida para la diarrea, deben suspender el tratamiento ante el primer signo de distensión abdominal. Se ha informado de casos aislados de estreñimiento con un aumento del riesgo de megacolon tóxico en pacientes con SIDA y colitis infecciosa tanto por patógenos virales como bacterianos que eran tratados con loperamida.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, hidrocloreuro de loperamida debe ser utilizado con precaución en estos pacientes debido a una disminución del metabolismo

de primer paso. Se debe utilizar este medicamento con precaución en pacientes con insuficiencia hepática ya que puede resultar en señales de toxicidad en el sistema nervioso central.

Se han notificado acontecimientos cardiacos, como prolongación del intervalo QT y del complejo QRS *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. La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 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

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 (16 mg a dosis única) con quinidina o ritonavir, ambos inhibidores de la glicoproteína-P, originó un aumento de los niveles plasmáticos de loperamida de entre 2-3 veces. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción farmacocinética con inhibidores de la glicoproteína-P, cuando loperamida se administra a la dosis recomendada.

La administración concomitante de loperamida (dosis única de 4 mg) e itraconazol, un inhibidor del CYP3A4 y la glicoproteína-P, provocó un incremento entre 3 y 4 veces de las concentraciones plasmáticas de 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 del CYP3A4 y de la glicoproteína-P, provocó un aumento de 5 veces las concentraciones plasmáticas de 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 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

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

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

Se espera que los medicamentos con propiedades farmacológicas similares puedan potenciar los efectos de loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se recomienda administrar este medicamento durante el embarazo. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia deberán consultar a su médico para que éste les aconseje un tratamiento adecuado. No hay datos clínicos sobre los efectos de este medicamento en la fertilidad.

Embarazo

No se recomienda administrar este medicamento durante el embarazo.

En ratas preñadas, dosis muy altas de loperamida (20 veces el nivel máximo para uso en humanos) provocaron toxicidad materna y reducción de la supervivencia fetal/de la descendencia (ver sección 5.3).

Lactancia

No se recomienda en mujeres en período de lactancia ya que pueden aparecer pequeñas cantidades de loperamida en la leche materna.

Fertilidad

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

Dosis muy altas de loperamida (20 veces el nivel máximo para uso en humanos) provocaron alteración de la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede aparecer cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento de la diarrea con loperamida, por lo que se aconseja no utilizar maquinaria ni conducir vehículos.

4.8. Reacciones adversas

Adultos y niños de 12 años y mayores (≥ 12 años)

La seguridad de hidrocloruro de loperamida se evaluó en 2.755 adultos y niños de edades ≥ 12 años que participaron en 26 estudios clínicos controlados y no controlados para el tratamiento de la diarrea aguda con hidrocloruro de loperamida.

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas ($\geq 1\%$ incidencia) en ensayos clínicos con hidrocloruro de loperamida fueron: estreñimiento (2,7%), flatulencia (1,7%), dolor de cabeza (1,2%) y náuseas (1,1%).

La Tabla 1 muestra las RAs que se han notificado con el uso de hidrocloruro de loperamida tanto en ensayos clínicos (para diarrea aguda) como en la experiencia tras la comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de acuerdo con el siguiente criterio: 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones Adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico), reacciones anafilactoides	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Somnolencia	Pérdida de consciencia, estupor, nivel de consciencia disminuido, hipertonia, coordinación anormal	
Trastornos oculares			Miosis	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, flatulencia	Dolor/malestar abdominal, sequedad de boca, dolor en la parte superior del abdomen, vómitos, dispepsia	Íleo (incluyendo íleo paralítico), megacolon ^a (incluyendo megacolon tóxico ^a), glosodinia, distensión abdominal	Pancreatitis aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción	Erupción bullosa (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme), angioedema, urticaria, prurito	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga	

a: Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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, hipertonia muscular y depresión respiratoria), retención urinaria, atonía del íleon. Los niños son más sensibles a los efectos sobre el SNC que los adultos.

Se han observado acontecimientos cardíacos, tales como prolongación del intervalo QT y del complejo QRS, torsades de pointes, otras arritmias ventriculares graves, parada cardíaca y síncope en pacientes que ingirieron sobredosis de loperamida (ver sección 4.4). Se han notificado también casos mortales. La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

Tratamiento

Si se presentaran síntomas por sobredosis, se puede administrar naloxona como antídoto. Puesto que la duración de la acción de loperamida es mayor que la de naloxona (1 a 3 horas) podría estar indicado un tratamiento reiterado con naloxona. Por tanto, el paciente debe ser monitorizado atentamente durante al menos 48 horas para detectar posibles depresiones del SNC.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreico, Antipropulsivos, código ATC: A07DA03.

Hidrocloruro de loperamida es un opioide sintético que inhibe la motilidad intestinal uniéndose a los receptores opiáceos en la pared intestinal, también puede reducir las secreciones gastrointestinales, dando como resultado una mejoría de los síntomas de la diarrea.

Loperamida también incrementa el tono del esfínter anal. El inicio del efecto antidiarreico ocurrió una hora después de la ingesta de 4 mg de loperamida.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Hidrocloruro de loperamida se absorbe fácilmente por el intestino (aproximadamente un 40%), pero como consecuencia de un metabolismo de primer paso significativo, la biodisponibilidad sistémica es de solo aproximadamente el 0,3 %.

Distribución

Los estudios de distribución realizados en ratas han mostrado una alta afinidad por la pared intestinal para unirse a los receptores de la capa longitudinal del músculo. La unión a las proteínas plasmáticas de

loperamida es del 95 %, principalmente a la albúmina. Los datos no clínicos han mostrado que loperamida es un sustrato de la glicoproteína P.

Metabolismo o Biotransformación

Loperamida se elimina y metaboliza casi completamente por el hígado, donde se conjuga y excreta a través de la bilis. La N-desmetilación oxidativa es la principal vía metabólica para la loperamida y está mediada principalmente por CYP3A4 y CYP2C8. Debido a su efecto de primer paso muy elevado, las concentraciones plasmáticas del fármaco inalterado se mantienen extremadamente bajas.

Eliminación

La vida media de loperamida en hombres es de aproximadamente 11 horas, dentro de un rango de 9 a 14 horas. La excreción de loperamida inalterada y los metabolitos tiene lugar principalmente a través de las heces.

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos en la población pediátrica. Se espera que el comportamiento farmacocinético de la loperamida y las interacciones farmacológicas con la loperamida sean similares a los de los adultos

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios agudos y crónicos sobre loperamida no mostraron toxicidad específica.

Loperamida no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho cuando se administraron, por vía oral, dosis de hasta 40 mg/kg aproximadamente antes del apareamiento. No hubo embarazo en hembras tratadas aproximadamente con 40 mg/kg. Las dosis más bajas (aproximadamente 10 y 2,5 mg/kg) no afectaron la fertilidad femenina. En conejos, no se observaron diferencias en la tasa de embarazo cuando se administraron a las hembras dosis de hasta 40 mg/kg por vía oral.

No se observaron malformaciones en la descendencia de ratas y conejos tratados con hasta 40mg/kg de loperamida. No mostró potencial genotóxico.

En un estudio de carcinogenicidad de 18 meses, no se encontró evidencia de carcinogénesis en ratas tratadas con dosis de hasta 100 veces la dosis máxima humana.

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), 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

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Talco
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Tinta negra:

Goma laca Shellac
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Loperamida Aurovitas está disponible en blísteres de PVC/Aluminio.

Tamaños de envase: 10 y 20 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

87.970

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023