

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Loperamida OPKO 2 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 2 mg de loperamida hidrocloreuro

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato 138 mg/cápsula

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas de gelatina dura de tamaño «4», de 14,0 mm a 14,8 mm

Polvo de color blanco a blanquecino

Tapa de color verde opaco y cuerpo gris

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda 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) después de cada deposición diarreica. No tome más de 8 cápsulas (16 mg de loperamida) al día.

Debe hacerse una pausa de una hora tras la dosis inicial.

##### *Niños mayores de 12 años*

La dosis inicial es de 2 mg (1 cápsula), seguida de 2 mg (1 cápsula) después de cada deposición diarreica. Debe hacerse una pausa de una hora tras la dosis inicial.

La dosis máxima en niños de entre 12 y 18 años es de 4 cápsulas (8 mg).

La duración del tratamiento no debe superar las 48 horas.

Loperamida 2 mg cápsulas duras no debe utilizarse en niños menores de 12 años.

##### *Población de edad avanzada*

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

##### *Población con insuficiencia renal*

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

#### *Población con insuficiencia hepática*

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, loperamida debe utilizarse con precaución en dichos pacientes debido a un menor metabolismo de primer paso. (ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.)

#### Forma de administración

Vía oral.

Ingerir las cápsulas con líquido.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Este medicamento está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En niños menores de 12 años.
- En pacientes con disentería aguda, caracterizada por la presencia de sangre en las heces y fiebre alta (superior a 38 °C).
- En pacientes con colitis ulcerosa aguda.
- En pacientes con enterocolitis bacteriana causada por microorganismos invasores como *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.
- En pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos de amplio espectro.

Loperamida OPKO 2 mg cápsulas duras no debe utilizarse cuando quiera evitarse la inhibición del peristaltismo, ya que podría implicar secuelas importantes como íleo, megacolon y megacolon tóxico. Suspenda inmediatamente el tratamiento con loperamida en caso de que aparezca íleo, estreñimiento o distensión abdominal.

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

El tratamiento de la diarrea con loperamida hidrocloreuro es solo sintomático. Cuando sea posible determinar la etiología subyacente, debe administrarse un tratamiento específico.

En caso de diarrea aguda, si no se observa mejoría clínica en 48 horas, suspenda el tratamiento con loperamida e informe a los pacientes que deben consultar a su médico.

En pacientes con diarrea, especialmente en personas de edad avanzada, se puede presentar deshidratación y depleción de electrolitos. En tales casos, la medida terapéutica más importante es la administración de líquidos apropiados y la reposición de electrolitos.

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

La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

Los pacientes con sida tratados con loperamida hidrocloreuro para la diarrea deben suspender el tratamiento al primer signo de distensión abdominal. Se han notificado casos muy raros de estreñimiento con aumento del riesgo de desarrollar megacolon tóxico en pacientes con sida tratados con loperamida para la colitis infecciosa causada por virus o bacterias patógenos.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, loperamida hidrocloreuro debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a un menor metabolismo de primer

paso. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que puede provocar una sobredosis con efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC).

Se ha descrito abuso y uso indebido de la loperamida como sustituto de opioides en sujetos con adicción a estas sustancias (ver sección 4.9).

#### Advertencias sobre los excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, intolerancia total a la lactasa o problemas para absorber la glucosa o la galactosa no deben tomar este medicamento.

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

La loperamida puede interaccionar con quinidina, ritonavir, gemfibrozilo, itraconazol, ketoconazol, desmopresina y saquinavir.

Los datos de estudios preclínicos han demostrado que la loperamida es un sustrato de la glicoproteína P. La administración simultánea de loperamida (dosis única de 16 mg) con quinidina o ritonavir, ambos inhibidores de la glicoproteína P, duplicó o triplicó los niveles plasmáticos de loperamida. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción farmacocinética con los inhibidores de la glicoproteína P cuando se administran las dosis recomendadas de loperamida.

La administración concomitante de loperamida (dosis única de 4 mg) e itraconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glicoproteína P, genera un aumento del triple al cuádruple de las concentraciones plasmáticas de loperamida. En el mismo estudio, se observó que el gemfibrozilo, un inhibidor de CYP2C8, aproximadamente duplicaba los niveles plasmáticos de loperamida. La combinación de itraconazol y gemfibrozilo cuadruplicó el nivel plasmático máximo de loperamida y multiplicó por 13 la exposición plasmática total. Estos aumentos en la concentración no se asociaron a los efectos en el SNC, como pudo comprobarse con las pruebas psicomotoras (es decir, somnolencia subjetiva y la prueba de sustitución de dígitos por símbolos).

La administración concomitante de loperamida (dosis única de 16 mg) y ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glicoproteína P, multiplica por 5 las concentraciones plasmáticas de loperamida. Este aumento no se asocia a un aumento de los efectos farmacodinámicos, como pudo comprobarse mediante pupilometría.

El tratamiento concomitante con desmopresina por vía oral triplicó las concentraciones plasmáticas de desmopresina, probablemente debido a una motilidad gastrointestinal más lenta.

La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la  $C_{máx}$  y el ABC de saquinavir, posiblemente disminuyendo la absorción de saquinavir por el efecto de la loperamida en el tubo digestivo, por lo que debe evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.

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

Cabe esperar que el uso de otros fármacos con propiedades farmacológicas similares a la loperamida pueda potenciar su efecto, mientras que aquellos fármacos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto (por ejemplo, puede potenciar la acción de los anticolinérgicos y de los inhibidores del peristaltismo intestinal).

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

#### Embarazo

Aunque no hay indicios de que la loperamida presente propiedades teratogénicas o embriotóxicas con dosis clínicamente relevantes, antes de administrar loperamida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deben sopesar los beneficios terapéuticos descritos frente a los posibles riesgos.

### Lactancia

Pequeñas cantidades de loperamida se pueden excretar en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda usar loperamida durante la lactancia.

### 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 seres humanos) causaron alteraciones en la fertilidad de las ratas (ver sección 5.3).

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

Se han notificado casos de cansancio, mareo y somnolencia en pacientes tratados con loperamida. Si le afecta, no conduzca ni utilice máquinas (ver sección 4.8. Reacciones adversas).

## 4.8 Reacciones adversas

La seguridad de loperamida hidrocloreuro para tratar la diarrea se evaluó en 3076 adultos y niños mayores de 12 años que participaron en 31 ensayos clínicos controlados y no controlados. De estos, 26 ensayos clínicos se centraron en la diarrea aguda (N = 2.775) y 5 en la diarrea crónica (N = 321).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 1$  %) en ensayos clínicos con loperamida HCl para la diarrea aguda fueron estreñimiento (2,7 %), flatulencia (1,7 %), cefalea (1,2 %) y náuseas (1,1 %). En los ensayos clínicos centrados en la diarrea crónica, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 1$  %) fueron flatulencia (2,8 %), estreñimiento (2,2 %), náuseas (1,2 %) y mareos (1,2 %).

La seguridad de loperamida hidrocloreuro se evaluó en 607 pacientes de 10 días a 13 años de edad que participaron en 13 ensayos clínicos controlados y no controlados de loperamida hidrocloreuro para el tratamiento de la diarrea aguda. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia ( $\geq 1$  %) fue los vómitos (1,2 %).

Las reacciones adversas identificadas en estos ensayos clínicos y en la experiencia durante la comercialización se resumen en esta tabla, según las siguientes frecuencias:

- 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  $\geq 1/10.000$
- Frecuencia desconocida: no puede calcularse con los datos disponibles.

Clase de órgano del sistema	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Hipersensibilidad <sup>a</sup> , reacción anafiláctica <sup>a</sup> (incluido choque anafiláctico), reacción anafilactoide <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareos
Poco frecuentes	Somnolencia <sup>a</sup>
Raras	Pérdida de conciencia <sup>a</sup> , estupor <sup>a</sup> , alteración de la conciencia <sup>a</sup> , hipertonía <sup>a</sup> , alteración de la coordinación <sup>a</sup>
Trastornos oculares	
Raras	Miosis <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Estreñimiento, náuseas, flatulencias

Poco frecuentes	Dolor abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, dolor en la parte superior del abdomen, vómitos, dispepsia
Raras	Íleo <sup>a</sup> (incluido el íleo paralítico), megacolon <sup>a</sup> (incluido el megacolon tóxico <sup>b</sup> ), distensión abdominal
Frecuencia desconocida	Pancreatitis aguda
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Poco frecuentes	Sarpullido
Raras	Erupciones ampollosas (incluido síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme), angioedema <sup>a</sup> , urticaria <sup>a</sup> , prurito <sup>a</sup>
Trastornos renales y urinarios	
Raras	Retención de orina <sup>a</sup>
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Raras	Cansancio <sup>a</sup>

a: Este efecto secundario se incluye debido a informes posteriores a la comercialización de loperamida. La gestión de las reacciones adversas posteriores a la comercialización no tiene en cuenta si el producto se utiliza para tratar la diarrea crónica o aguda ni si el producto se utiliza en niños o adultos. Por lo tanto, la frecuencia de esta reacción adversa se estima a partir de todos los estudios clínicos con loperamida, es decir, también a partir de los estudios clínicos en niños menores de 12 años (N = 3683).

b: Ver sección 4.3

#### *Población pediátrica*

La seguridad de loperamida se evaluó en 607 pacientes de 10 días a 13 años de edad que participaron en 13 estudios clínicos (controlados y no controlados) en los que se utilizaba Imodium para el tratamiento de la diarrea aguda. El perfil de reacciones adversas en esta población fue en general similar al observado en los estudios clínicos de loperamida en adultos y niños mayores de 12 años.

#### 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

## **4.9 Sobredosis**

### *Síntomas*

En caso de sobredosis (incluida la sobredosis relativa causada por disfunción hepática), puede producirse depresión del SNC (estupor, alteración de la coordinación, somnolencia, miosis, hipertonia muscular y depresión respiratoria), retención urinaria e íleo. Los niños pueden ser más sensibles a los efectos sobre el SNC.

Se han observado acontecimientos cardíacos, 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). También se han notificado casos mortales. La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

### *Tratamiento*

En casos de sobredosis, debe iniciarse la monitorización por ECG de la prolongación del intervalo QT.

Si se producen síntomas de sobredosis en el SNC, puede administrarse naloxona como antídoto. Puesto que la duración de la acción de la loperamida es mayor que la de la naloxona (1 a 3 horas), podría estar indicado un tratamiento repetitivo con naloxona. Por tanto, debe hacerse un seguimiento riguroso del paciente durante al menos 48 horas para detectar posibles depresiones del SNC.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipropulsivo; código ATC: A07DA03

La loperamida se une al receptor opiáceo de la pared intestinal y, en consecuencia, reduce el peristaltismo propulsivo, aumenta el tiempo de tránsito intestinal y potencia la reabsorción de agua y electrolitos. La loperamida aumenta el tono del esfínter anal, lo que ayuda a reducir la incontinencia fecal y la urgencia.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La mayor parte de la loperamida ingerida se absorbe en el intestino (aproximadamente el 40 %), pero como resultado de un importante metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad sistémica es solo de aproximadamente el 0,3 %.

#### Distribución

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

#### Biotransformación

La loperamida es extraída casi por completo por el hígado, donde es en su mayor parte metabolizada, conjugada y excretada por vía biliar. La N-desmetilación oxidativa es la principal vía metabólica de la loperamida y se realiza principalmente por CYP3A4 y CYP2C8. Debido a este elevado efecto del primer paso, las concentraciones plasmáticas del fármaco inalterado son extremadamente bajas.

#### Eliminación

La semivida de la loperamida en una persona es de unas 11 horas, con un intervalo de 9 a 14 horas. La excreción de loperamida intacta y de los metabolitos se produce principalmente a través de las heces.

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos en la población pediátrica. Se prevé 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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales a las dosis clínicamente relevantes para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La loperamida no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho cuando se administraron dosis de hasta 40 mg/kg por vía oral antes del apareamiento (20 veces la dosis clínicamente relevante para adultos). No hubo gestaciones en las hembras tratadas con 40 mg/kg. Las dosis más bajas (10 y 2,5 mg/kg) no afectaron a la fertilidad de las hembras (de 1,25 a 5 veces la dosis clínicamente relevante en adultos). En conejos, no se observaron diferencias en la tasa de gestación cuando se administraron a las hembras dosis de hasta 40 mg/kg por vía oral (40 veces la dosis clínicamente relevante para adultos).

En la evaluación preclínica in vitro e in vivo, no se han observado indicios de efectos electrofisiológicos cardíacos significativos dentro del intervalo de concentración terapéuticamente relevante y en un exceso significativo de dicho intervalo (hasta 47 veces).

Sin embargo, a concentraciones extremadamente altas asociadas a la sobredosis (ver sección 4.4), la loperamida tiene efectos electrofisiológicos cardíacos que consisten en la inhibición de los canales de potasio (hERG) y sodio, y arritmias.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Cápsula:

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Azul brillante FCF (E133)

Gelatina.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Caja de blísteres de aluminio y PVC con 20 cápsulas duras.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No hay requisitos especiales. Todo medicamento no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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

OPKO Health Spain, S.L.U.

Pl. Europa 13-15, 08908

L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

España

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

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

Octubre 2023

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

Enero 2023

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>