



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LOPERAMIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales. Antipropulsivos.

Código ATC: A07DA03.

3.1. Farmacodinamia

Loperamida 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. La loperamida incrementa el tono del esfínter anal, y así reduce la incontinencia y urgencia.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La mayor parte de la loperamida ingerida se absorbe en 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 en ratas muestran una alta afinidad por la pared intestinal con preferencia por la unión a los receptores de la capa muscular longitudinal. 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.

Biotransformación

La loperamida se extrae casi en su totalidad a través del hígado, donde predominantemente se metaboliza, se conjuga y se excreta por vía biliar. 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Eliminación

La semivida de la loperamida en humanos es de aproximadamente 11 horas con un intervalo de 9 - 14 horas. La excreción de la loperamida inalterada y los metabolitos se produce principalmente a través de las heces.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos específicos para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y carcinogénesis.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas se observaron efectos solo a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos.

Dentro de su intervalo terapéutico de concentración y de múltiplos significativos de este intervalo (hasta 47 veces), la loperamida no tiene efectos electrofisiológicos cardíacos importantes. Sin embargo, en modelos animales *in vitro* e *in vivo* con concentraciones extremadamente altas asociadas a sobredosis intencionadas, la loperamida tiene efectos electrofisiológicos cardíacos que consisten en la inhibición de corrientes de potasio (hERG) y sodio, y arritmias.

En estudios sobre reproducción en ratas preñadas, dosis muy altas de loperamida (40 mg/kg/día, 20 veces el nivel máximo para uso en humanos (NMUH)) provocaron toxicidad materna, alteración de la fertilidad y reducción de la supervivencia fetal/de la descendencia.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda no complicada y de la diarrea crónica asociada a enfermedad intestinal inflamatoria.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Diarrea aguda

Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día.

Diarrea crónica

Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día, hasta control de la sintomatología.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños y adolescentes

Diarrea aguda

Niños de 2 a 5 años: 1 mg cada 8 horas. Máximo diario: 3 mg.

Niños de 6 a 8 años: 2 mg cada 12 horas. Máximo diario: 4 mg.

Niños de 9 a 11 años: 2 mg cada 8 horas. Máximo diario: 6 mg.

Niños mayores de 12 años: Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día.

Si durante el tratamiento la diarrea se agrava o persiste después de 48 horas, se debe suspender la terapia y consultar al médico.

Diarrea crónica

Niños de 2 a 11 años: 0,08 - 0,24 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis iguales (cada 12 a 8 horas).

Niños mayores de 12 años: Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día, hasta control de la sintomatología.

A partir de allí, ajustar dosificación a los requerimientos individuales de cada paciente

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia hepática, loperamida hidrocloreuro debe usarse con precaución en estos pacientes dada la reducción del metabolismo de primer paso.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ningún reajuste de dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral, con agua.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluido shock anafiláctico) y reacciones anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Coordinación anormal, nivel de consciencia deprimido, hipertensión, pérdida de consciencia, estupor, somnolencia.

Trastornos oculares

Muy raras: Miosis.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: Íleo (incluyendo íleo paralítico), megacolon (incluyendo megacolon tóxico¹), glosodimia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Erupción bullosa (incluyendo síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme), angioedema, urticaria, prurito.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Fatiga.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

o ritonavir, ambos inhibidores de la glicoproteína P, incrementó en 2 o 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.

La administración concomitante de loperamida (en dosis única de 4 mg) con itraconazol, un inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína-P, conduce a un incremento de entre 3 y 4 veces de las concentraciones plasmáticas de loperamida.

En el mismo estudio se observó que el gemfibrozilo, inhibidor del CYP2C8, produjo un incremento de aproximadamente el doble de los niveles plasmáticos de loperamida.

La combinación de itraconazol y gemfibrozilo incrementó 4 veces el pico del nivel plasmático de loperamida y 13 veces la exposición plasmática total. Estos incrementos de la concentración no estaban asociados con efectos en el SNC, tal y como se pudo comprobar con la realización de test psicomotores; es decir, Somnolencia subjetiva y DSST (Prueba de sustitución del símbolo digital).

La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la $C_{máx}$ 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.

La administración concomitante de loperamida (en dosis única de 16 mg) y ketoconazol, inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína-P, provoca un incremento de 5 veces las concentraciones plasmáticas de loperamida. El aumento no está asociado con incremento de los efectos farmacodinámicos, tal como se pudo comprobar mediante pupilometría.

El tratamiento concomitante con desmopresina oral incrementó por 3 las concentraciones plasmáticas de desmopresina, presumiblemente debido a una reducción de la motilidad gastrointestinal.

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 el uso de otros medicamentos con propiedades farmacológicas similares a la loperamida, pueda potenciar su efecto, mientras que, aquellos medicamentos que aceleran el tránsito intestinal pueden disminuir su efecto. (Por ej.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

puede potenciar la acción de los anticolinérgicos e inhibidores del peristaltismo intestinal).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El tratamiento de la diarrea con loperamida hidrocloreto es sólo sintomático. En los casos en los que pueda determinarse una etiología subyacente, deberá proporcionarse tratamiento específico cuando proceda.

En diarrea aguda, sino se observa mejoría clínica en 48 horas deberá suspenderse la administración de loperamida HCl y deberá indicárseles a los pacientes que consulten a su médico.

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

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

La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

Los pacientes con SIDA tratados con loperamida hidrocloreto para la diarrea deben suspender el tratamiento ante los primeros signos de la distensión abdominal. Se han reportado casos muy raros de estreñimiento con un incremento del riesgo de megacolon tóxico en enfermos de SIDA tratados con loperamida para colitis infecciosa debida a patógenos virales o bacterianos.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia hepática, la loperamida HCl debe usarse con precaución en estos pacientes dada la reducción del metabolismo de primer paso. Este medicamento deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que puede provocar una sobredosis que conduzca a toxicidad del SNC.

Se han descrito abuso y uso incorrecto de loperamida, como sustituto de opioides, en sujetos con adicción a los opioides

8.2. 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. Se desconoce el riesgo en seres humanos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No hay constancia de que la loperamida presente propiedades teratogénicas o embriotóxicas en animales. Ya que no hay experiencia en el uso loperamida durante el embarazo no debe ser administrado si no está clínicamente justificado.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha informado que, en pacientes en tratamiento con loperamida, se ha producido cansancio, mareo y somnolencia. Si se viera afectado no conduzca o maneje máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Niños menores de 2 años.

Falla hepática severa.

No debe administrarse cuando se quiera evitar la inhibición del peristaltismo, debido al posible riesgo de secuelas importantes incluyendo subíleo, megacolon y megacolon tóxico, y debe suspenderse el tratamiento rápidamente si se presentara: estreñimiento, distensión abdominal o subíleo.

No se administre en pacientes con fiebre o en presencia de heces con sangre y/o moco, vomito, ni en casos debilidad general.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En caso de sobredosis (incluyendo sobredosis relativa relacionada con disfunción hepática), se puede presentar: depresión del sistema nervioso central (estupor, coordinación anormal, somnolencia, miosis, hipertonia muscular, depresión



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

respiratoria), retención urinaria e íleo. Los niños pueden ser más sensibles a los efectos sobre el SNC que los adultos.

Se han observado episodios cardiacos, como prolongación del intervalo QT y del complejo QRS, Torsades de pointes, otras arritmias ventriculares graves, parada cardiaca y síncope, en pacientes que ingirieron sobredosis de loperamida. Se han notificado también casos mortales.

La sobredosis puede desenmascarar un síndrome de Brugada existente.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, deberá iniciarse el control mediante ECG para la identificación de prolongación del intervalo QT.

Si se presentaran síntomas del SNC por sobredosis, se puede administrar naloxona como antídoto. Puesto que la duración de 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, el paciente debe ser monitorizado durante al menos 48 horas para detectar posibles depresiones del SNC.

En caso de ingestión accidental, puesto que las estrategias para el tratamiento de la sobredosis están en continua evolución, se recomienda ponerse en contacto con un centro toxicológico para determinar las recomendaciones más recientes para el tratamiento de la sobredosis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES: Tratamiento sintomático de la diarrea aguda no complicada y de la diarrea crónica asociada a enfermedad intestinal inflamatoria.

POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Diarrea aguda:

Adultos: Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día.

Niños de 2 a 5 años: 1 mg cada 8 horas. Máximo diario: 3 mg.

Niños de 6 a 8 años: 2 mg cada 12 horas. Máximo diario: 4 mg.

Niños de 9 a 11 años: 2 mg cada 8 horas. Máximo diario: 6 mg.

Niños mayores de 12 años: Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día.

Si durante el tratamiento la diarrea se agrava o persiste después de 48 horas, se debe suspender la terapia y consultar al médico.

Diarrea crónica:

Adultos: Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día, hasta control de la sintomatología.

A partir de allí, ajustar dosificación a los requerimientos individuales de cada paciente.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños de 2 a 11 años: 0,08 - 0,24 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis iguales (cada 12 a 8 horas).

Niños mayores de 12 años: Dosis inicial de 4 mg y dosis de 2 mg después de cada evacuación, sin exceder de 16 mg/día, hasta control de la sintomatología.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

El uso de este producto no sustituye el tratamiento usual de la diarrea con rehidratación oral, ni la terapia antibiótica cuando ella se justifica.

El uso de este producto para el tratamiento de la diarrea aguda no debe exceder de 48 horas.

El uso de este producto para el tratamiento de la diarrea crónica requiere evaluación previa y prescripción de un médico.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Pacientes ancianos.

Falla hepática de intensidad leve a moderada.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la formulación.

Niños menores de 2 años.

Falla hepática severa

NO SE ADMINISTRE EN PACIENTES CON FIEBRE O EN PRESENCIA DE HECES CON SANGRE Y/O MOCO, VOMITO, NI EN CASOS DEBILIDAD GENERAL.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2020