

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

diarfin 2 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene

Loperamida hidrocloreuro2 mg

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 86 mg de lactosa monohidrato, y 3,104 mg de colorante amarillo anaranjado S (E 110).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsulas duras.

diarfin se presenta en forma de cápsulas duras de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

Adultos

La dosis inicial es de 4 mg de loperamida hidrocloreuro (2 cápsulas) seguida de 2 mg de loperamida hidrocloreuro (1 cápsula) tras cada deposición diarreica.

La dosis máxima es de 16 mg de loperamida hidrocloreuro (8 cápsulas) al día.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con alteración hepática, Diarfin debe ser utilizado con precaución en estos pacientes debido a una disminución del metabolismo de primer paso (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración:

Vía oral. Ingerir las cápsulas con un vaso de agua.

Si los síntomas empeoran, o si persisten después de 2 días, el médico evaluará la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al hidrocloruro de loperamida o a cualquiera de los excipientes
 - Niños menores de 2 años de edad.
 - No debe utilizarse como terapia principal en:
 - disentería aguda que se caracteriza por la presencia de sangre en las heces y fiebre elevada.
 - colitis ulcerosa aguda.
 - colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro
 - Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.
 - En general, Diarfin 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Si no se observa mejoría clínica en las primeras 48 horas se debe interrumpir la administración. Debe advertirse a los pacientes que consulten con su médico en caso de que esta situación ocurriera.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, Diarfin debe utilizarse con precaución en estos pacientes debido a una disminución del metabolismo de primer paso. Este tipo de pacientes deben ser vigilados estrechamente por si presentasen señales de toxicidad en el sistema nervioso central.

Debe suspenderse rápidamente el tratamiento si se presenta estreñimiento, distensión abdominal o íleo.

Los pacientes con SIDA que son tratados con Diarfin para la diarrea deben suspender el tratamiento al 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.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con loperamida es sintomático, la diarrea debe tratarse a partir de su causa, cuando tal tratamiento esté disponible.

Los fármacos que prolongan el tiempo de tránsito intestinal pueden inducir el desarrollo de megacolon tóxico.

A pesar que la mayor parte del fármaco es metabolizado, y los metabolitos o el fármaco inalterado se excretan por heces, no es necesario un ajuste de dosis en paciente con insuficiencia renal.

Población pediátrica

Loperamida no debe administrarse a niños menores de 6 años.

Loperamida no debe administrarse a niños entre 6 y 12 años sin prescripción y supervisión médica.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante Amarillo Anaranjado S (E 110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Loperamida puede interaccionar 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 P-glicoproteína. La administración concomitante de loperamida (16 mg a dosis única) con quinidina, o ritonavir, ambos inhibidores de la P-glicoproteína, dio lugar a un aumento de 2-3 veces de los niveles plasmáticos de loperamida. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción farmacocinética con inhibidores de la P-glicoproteína, cuando loperamida se administra a la dosis recomendada (2 mg hasta un máximo de 16 mg al día).

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

Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto (Por ej. puede potenciar la acción de los anticolinérgicos e inhibidores del peristaltismo intestinal).

El uso simultáneo con otros 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque no hay constancia de que la loperamida presente propiedades teratogénicas o embriotóxicas, antes de administrarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deben considerar los beneficios terapéuticos descritos frente a los riesgos potenciales. Hay poca información sobre la excreción de loperamida en leche materna, pero se han detectado pequeñas cantidades del fármaco en la leche de madres en período de lactancia, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede aparecer cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento de la diarrea con diarfin cápsulas, por lo que se aconseja que no se conduzca ni se maneje maquinaria peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas que se han notificado relacionadas con el uso de hidrocloreuro de loperamida tanto en ensayos clínicos como en la experiencia tras la comercialización.

El convenio utilizado para la definición de frecuencias es el siguiente: 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 $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencias
Trastornos del sistema inmunológico Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico), reacciones anafilactoides	Raras
Trastornos del sistema nervioso Cefalea Mareos Somnolencia Pérdida de conciencia, , estupor, nivel de conciencia disminuido, hipertonia coordinación anormal	 Frecuente Frecuentes Poco frecuentes Raras
Trastornos oculares Miosis	Raras
Trastornos gastrointestinales Estreñimiento, náuseas, flatulencia Dolor/malestar abdominal, sequedad de boca Dolor en la zona superior del abdomen, vómitos Dispepsia Íleo (incluyendo íleo paralítico), megacolon (incluyendo megacolon tóxico) Distensión abdominal	 Frecuentes Poco Frecuentes Poco Frecuentes Raras
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Exantema Erupciones bullosas (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica), angioedema, urticaria, prurito	 Poco frecuentes Raras

Trastornos renales y urinarios Retención urinaria	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Fatiga	Raras

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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9 **Sobredosis**

Síntomas

En caso de sobredosis (incluida la sobredosis relacionada con disfunción hepática) puede aparecer, depresión del sistema nervioso central (estupor, coordinación anormal, somnolencia, miosis, hipertonía muscular, depresión respiratoria), retención urinaria y atonía del ileon. Los niños son más sensibles a los efectos sobre el SNC que los adultos.

Tratamiento

Si se presentaran los síntomas por sobredosis, se puede administrar naloxona como antídoto. Puesto que la duración de la acción de la loperamida es más prolongada que la de la naloxona (1 a 3 horas), puede estar indicado un tratamiento repetitivo con naloxona. Por lo tanto, el paciente debe ser monitorizado atentamente durante al menos 48 horas con el fin de detectar una posible depresión del SNC.

En caso de ingestión accidental: se debe administrar carbón activo lo antes posible después de la ingestión, seguido de lavado gástrico si no se ha producido el vómito.

5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

5.1 **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antidiarreico antipropulsivo. Código ATC: A07D A03

La loperamida se une al receptor opiáceo 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 intestinal. Inhibe directamente la secreción de líquidos y electrolitos. La loperamida incrementa el tono del esfínter anal y así reduce la incontinencia y la urgencia. Debido a su alta afinidad por la pared intestinal y por su metabolismo de primer paso hepático sólo una cantidad muy pequeña alcanza la circulación sistémica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La vida media de loperamida en el ser humano es de 10,8 horas con un rango de 9-14 horas. Los estudios de distribución en ratas demuestran una elevada afinidad por la pared intestinal, con preferencia por la unión a los receptores de la capa muscular longitudinal. En el ser humano, la loperamida es bien absorbida en el intestino, pero se extrae y se metaboliza casi por completo en el hígado, donde se conjuga y se excreta por vía biliar. Debido a este efecto de primer paso muy alto, apenas alcanza la circulación sistémica. La excreción tiene lugar principalmente a través de las heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad realizados con loperamida de hasta 12 meses de duración en perros y de hasta 18 meses de duración en ratas, no han mostrado ningún efecto tóxico, salvo una cierta reducción del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos con dosis diarias de hasta 5 mg/kg/día en perros [30 veces superiores a la dosis máxima para uso en seres humanos (MHUL)] y de hasta 40 mg/kg/día en ratas [240 veces superior a la MHUL]. Las dosis sin efecto tóxico (NTEL) en estos estudios fueron de 1,25 mg/kg/día en perros (8 veces superior a la MHUL) y de 10 mg/kg/día en ratas (60 veces superior a la MHUL).

Los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* realizados indicaron que loperamida no es genotóxica.

No se observó que tuviera potencial carcinógeno. En estudios sobre la reproducción, dosis muy altas de loperamida [40 mg/kg/día, 240 veces superior a la HMUL] alteraron la fertilidad y la supervivencia del feto y también fueron tóxicas para la madre en ratas. Dosis menores no tuvieron efectos sobre la salud del feto o de la madre y no afectaron al desarrollo perinatal ni posnatal.

Los efectos preclínicos se observaron sólo con exposiciones consideradas bastante superiores a la exposición máxima en seres humanos, lo que indica que son poco relevantes para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- **Contenido de la cápsula:** Almidón de maíz pregelatinizado, lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

- **Cápsula dura de gelatina:** gelatina, colorante amarillo anaranjado S (E-110) y dióxido de titanio (E-171).

6.2 Incompatibilidades:

No procede

6.3 Período de validez:

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se acondicionan en blisters PVC-PVDC/Aluminio.

diarfin se presenta en envases de 10 ó 20 cápsulas duras.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.
31620 HUARTE-PAMPLONA. (Navarra)
ESPAÑA

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.219

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

Fecha de la primera autorización: 16/Noviembre /2005.

Fecha de la última renovación: 14/junio/2010

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Julio del 2013

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