

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fortasec 2 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 2 mg de hidrocloreuro de loperamida.
Excipiente con efecto conocido: 154 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura de color rojo opaco e impresas con el nombre de Fortasec.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica en adultos y niños a partir 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) tras cada deposición diarreica.
La dosis máxima es de 8 cápsulas (16 mg) 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

Personas 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 disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con alteración hepática, Fortasec 2 mg cápsulas duras 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).

Forma de administración

Vía oral.

Ingerir las cápsulas con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al hidrocloruro de loperamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de 2 años.
- No debe utilizarse como terapia principal en:
 - Disentería aguda, caracterizada por la presencia de sangre en heces y fiebre elevada.
 - Colitis ulcerosa aguda.
 - Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.
 - Colitis pseudomembranosa, asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

En general, Fortasec 2 mg cápsulas duras 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 fluidos y electrolitos. En tales casos, la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos.

Si no se observa mejoría clínica en 48 horas, se interrumpirá el tratamiento con Fortasec 2 mg cápsulas duras. Los pacientes deben ser informados de que deben consultar a su médico en el caso que esta situación ocurriera.

Puesto que el tratamiento de la diarrea con loperamida es sólo sintomático, la diarrea debe tratarse según su etiología, cuando esto sea posible.

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

Los pacientes con SIDA que son tratados con Fortasec 2 mg cápsulas duras 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.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, Fortasec 2 mg cápsulas duras debe ser utilizado 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.

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 pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

Las cápsulas de loperamida no deben administrarse a niños menores de 6 años.

Loperamida no debe administrarse a niños de entre 6 a 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.

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 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 analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y depresión del sistema nervioso central.

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 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 posibles riesgos potenciales.

Pueden aparecer pequeñas cantidades de loperamida en la leche materna. No se recomienda el uso de Fortasec 2 mg cápsulas duras durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos de Fortasec en 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 Fortasec 2 mg cápsulas duras, por lo que se aconseja no utilizar maquinaria ni conducir vehículos.

4.8 Reacciones adversas

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

La seguridad de hidrocóloruro de loperamida se evaluó en 3076 adultos y niños de edades ≥12 años que participaron en 31 estudios clínicos controlados y no controlados para el tratamiento de diarrea con hidrocóloruro de loperamida. De estos estudios, 26 fueron en diarrea aguda (N=2755) y 5 fueron en diarrea crónica (N=321).

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas (≥1% incidencia) en ensayos clínicos de diarrea aguda fueron: estreñimiento (2.7%), flatulencia (1.7%), cefalea (1.2%) y náuseas (1.1%). En ensayos clínicos de diarrea crónica, las más notificadas (≥1% incidencia) fueron: flatulencia (2.8%), estreñimiento (2.2%), náuseas (1.2%) y mareo (1.2%).

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

El convenio utilizado para la definición de frecuencias es el siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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).

Tabla 1: Reacciones Adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas			
	Diarrea Aguda (N=2.755)	Diarrea Crónica (N=321)	Diarrea Aguda y Crónica Datos tras la comercialización
Trastornos del sistema inmunológico			

Clasificación por Órganos y Sistemas			
	Diarrea Aguda (N=2.755)	Diarrea Crónica (N=321)	Diarrea Aguda y Crónica Datos tras la comercialización
Reacciones de hipersensibilidad ^a , reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico) ^a , reacciones anafilactoides ^a			Raras
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>			
Cefalea	Frecuentes	Poco Frecuentes	Frecuentes
Mareos	Poco Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Somnolencia ^a			Poco Frecuentes
Pérdida de conciencia ^a , estupor ^a , nivel de conciencia disminuido ^a , hipertonía ^a , coordinación anormal ^a			Raras
<u>Trastornos oculares</u>			
Miosis ^a			Raras

Clasificación por Órganos y Sistemas			
	Diarrea Aguda (N=2.755)	Diarrea Crónica (N=321)	Diarrea Aguda y Crónica Datos tras la comercialización
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
Estreñimiento, náuseas, flatulencia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Dolor/malestar abdominal, sequedad de boca	Poco Frecuentes	Poco Frecuentes	Poco Frecuentes
Dolor en la zona superior del abdomen, vómitos	Poco Frecuentes		Poco Frecuentes
Dispepsia	Frecuentes	Poco Frecuentes	Poco Frecuentes
Íleo ^a (incluyendo íleo paralítico), megacolon ^a (incluyendo megacolon tóxico ^b)			Raras
Distensión abdominal	Raras		Raras
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>			
Exantema	Poco Frecuentes		Poco Frecuentes
Erupciones bullosas ^a (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica), angioedema ^a , urticaria ^a , prurito ^a			Raras
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			
Retención urinaria ^a			Raras
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>			
Fatiga ^a			Raras

a: La inclusión de este término se basa en los casos notificados durante la etapa tras la comercialización para hidrocloreto de loperamida. Debido a que el proceso de asignación de Reacciones Adversas en esta etapa no diferencia entre las indicaciones de diarrea aguda o crónica o entre adultos y niños; la frecuencia se estima en base a los datos procedentes de ensayos clínicos tanto en adultos como en niños (se estima de entre todos los ensayos clínicos con hidrocloreto de loperamida incluyendo ensayos en niños ≤ 12 años (N=3683).

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

En los ensayos clínicos donde la frecuencia de reacciones adversas no se presentó, el término no se observó o no se consideró reacción adversa para la indicación estudiada.

Población Pediátrica

La seguridad de hidrocloreto de loperamida se evaluó en 607 pacientes de edades entre 10 días y hasta 13 años que participaron en 13 estudios clínicos controlados y no controlados para el tratamiento de diarrea aguda con hidrocloreto de loperamida. En general, el perfil de reacciones adversas en estas poblaciones fue similar al observado por hidrocloreto de loperamida en adultos y niños de 12 años y mayores (≥ 12 años).

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, depresión respiratoria), retención urinaria, atonía del íleon. 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 mayor que la de naloxona (1 a 3 horas) podría estar indicado un tratamiento repetitivo 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.

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

Debido a su alta afinidad a la pared intestinal y por su metabolismo de primer paso, loperamida difícilmente llega a la circulación sistémica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Loperamida es fácilmente absorbida por el intestino, pero es extraída por completo en el hígado, donde se metaboliza, conjuga y excreta por vía biliar.

La vida media de loperamida es de aproximadamente 11 horas dentro de un rango de 9 a 14 horas. Los estudios de distribución realizados en ratas han mostrado una alta afinidad por la pared intestinal con unión a los receptores de la capa longitudinal del músculo. La eliminación se produce principalmente mediante N-desmetilación oxidativa, que es la principal vía metabólica de loperamida. La excreción de loperamida intacta y de los metabolitos se produce 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

Excipientes: Lactosa monohidrato, talco (E-553b), estearato de magnesio (E-572) y dióxido de silicio coloidal (E-551).

Cápsulas: Gelatina, índigo carmín (E-132), eritrosina (E-127), dióxido de titanio (E-171), agua purificada y tinta negra para impresión.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene blísters de PVC/Al conteniendo 10 y 20 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

Av. Mare de Déu de Montserrat, 221 – 08041 Barcelona

8. NÚMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

51.101

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

Fecha de la primera autorización: Abril 1973.

Fecha de la renovación de la autorización: Abril 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2012