Anexo A

DIAFURAN

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos

2 mg

DIAFURAN

cloridrato de loperamida

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIAFURAN

cloridrato de loperamida

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido de 2 mg em embalagem contendo 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Cloridrato de loperamida …….....…….…… 2 mg

Excipiente q.s.p. ..... 1 com

Excipientes: amido, estearato de magnésio, lactose e celulose microcristalina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIAFURAN está indicado no tratamento sintomático de:

- diarreia aguda inespecífica, sem caráter infeccioso;

- diarreias crônicas espoliativas, associadas a doenças inflamatórias como Doença de Crohn e retocolite ulcerativa;

- nas ileostomias e colostomias com excessiva perda de água e eletrólitos.

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diarreia aguda

A eficácia de 2 mg de loperamida em cápsulas para o tratamento de diarreia aguda foi estabelecida em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (N=376, pacientes com idade entre 9 e 85 anos), sendo que em um deles também foi incluído outro grupo controlado por ativo (difenoxilato e clioquinol + fanquinona).[1,2] Uma dose única de 4 mg de loperamida (duas cápsulas de 2 mg) aumentou significativamente o tempo entre a administração da dose e a primeira ocorrência de fezes não uniformes e propiciou a uma menor recorrência de fezes não uniformes ao final de 24 horas de estudo quando comparado com placebo (uma diferença significativa a favor da loperamida foi observada assim que completada 1 hora após a administração em 1 estudo). [1,2] A loperamida também demonstrou reduzir a necessidade de tratamento antidiarreico adicional com difenoxilato quando comparado com placebo.[2] Em dois estudos clínicos adicionais, randomizados, controlados (N= 670, pacientes com idade 16 entre 75 anos), loperamida (até 16 mg ao dia) foi comparada com placebo e óxido de loperamida. Em ambos estudos, o tempo médio para completo alívio da diarreia foi significativamente ($p \leq 0,007$) mais curto com a loperamida (27,00 e 17,30 horas) quando comparadas com placebo (45,15 e 37,00 horas). Os benefícios da loperamida versus placebo foram evidentes nas primeiras duas horas após o início do tratamento.[3,4]

A eficácia da loperamida também foi estabelecida em estudos clínicos controlados por outros medicamentos antidiarreicos. Em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cego, comparando cápsulas de loperamida de 2 mg (até 16 mg ou 20 mg/dia) e o tratamento com difenoxilato durante um período de 72 horas (N=954, com idade entre 10 e 99 anos), a loperamida levou a uma melhora significativa no controle da diarreia durante todo o período do estudo em doses significativamente reduzidas. O tempo para início da ação antidiarreica foi menor para loperamida quando comparada com difenoxilato. [5,6] Em dois estudos clínicos randomizados, controlados, abertos comparando loperamida líquida (0,2 mg/mL) com salicilato de bismuto monobásico (N=203) ou atapulgite (N=194) em adultos com idade $\geq$ 18 anos com diarreia aguda, a loperamida reduziu significativamente o número médio de fezes não uniformes nas primeiras 12 horas após o tratamento quando comparado com cada medicamento controle. Além disso, a loperamida reduziu o tempo para a última evacuação com fezes não uniformes quando comparada com cada medicamento controle (estatisticamente significativo versus salicilato de bismuto monobásico isolado).[7,8]

Diarreia crônica

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou-se a eficácia de comprimidos de loperamida de 2 mg com 40 pacientes (38 completaram o tratamento) com diarreia crônica inespecífica. Após uma semana de tratamento, pacientes tratados com loperamida tiveram significativamente mais respostas satisfatórias (definidas como $\leq$ 2 evacuações ao dia) quando comparada com pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$).[9]

Três estudos clínicos randomizados, duplo-cego, cruzados (N=85) demonstrou que cápsulas de loperamida de 2 mg (até 10 a 16 mg/dia) são mais efetivas que difenoxilato (mais sulfato de atropina) no controle de diarreia crônica com causas variadas, incluindo após ressecção intestinal. A duração de cada tratamento variou de 25 dias a 49 dias. A loperamida foi significativamente melhor na redução do número de evacuações ao dia e/ou melhorou a consistência fecal quando comparada com difenoxilato.[10, 11, 12] Em dois desses estudos, os benefícios da loperamida foram observados em doses menores quando comparada com difenoxilato.[10,12.]

Ileostomias

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, com 20 pacientes com ileostomias, tratados com 2 mg de loperamida para 7 dias (4 cápsulas para os primeiros 4 dias e um aumento de 6 cápsulas ao dia nos 3 dias finais, se necessário) significativamente reduziu a produção de fezes quando comparada com placebo ($p < 0,001$).[13]

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, as cápsulas de loperamida (4 mg, três vezes ao dia) foram tão efetivas quanto o fosfato de codeína, levando a uma redução significativa na produção de fecal diária e na composição de água, com menores efeitos adversos e em uma perda diária de sódio, potássio e cloreto reduzidas.[14]

Referências bibliográficas

1. Amery W, Duyck F, Polak J, et al. A multicentre double-blind study in acute diarrhoea comparing loperamide (R 18553) with two common antidiarrhoeal agents and a placebo. Curr Ther Res, 1975;17(3):263-270.

2. Nelemans FA, Zelvelder WG. A double-blind placebo-controlled trial of Loperamide (Imodium®) in acute diarrhoea. J Drug Res, 1976;2:54-59.

3. Hughes IW. First-line treatment in acute non-dysenteric diarrhoea: clinical comparison of loperamide oxide, loperamide and placebo. Br J Clin Pract, 1995;49(4):181-185.

4. Van den Eynden B, Spaepen W. New approaches to the treatment of patients with acute, nonspecific diarrhea: a comparison of the effects of loperamide and loperamide oxide. Curr Ther Res, 1995;56(11):1132-1141.

5. Cornett JWD, Aspeling RL, Mallegol D. A double-blind comparative evaluation of loperamide versus diphenoxylate with atropine in acute diarrhea. Curr Ther Res, 1977;21(5):629-637.

6. Dom J, Leyman R, Schuermans V, et al. Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 8: Clinical investigation. Use of a flexible dosage schedule in a double-blind comparison of loperamide with diphenoxylate in 614 patients suffering from acute diarrhea. Arzneim-Forsch, 1974;24(10):1660-1665.

7. DuPont HL, Ericsson CD, DuPont MW, et al. A randomized, open-label comparison of nonprescription loperamide and attapulgite in the symptomatic treatment of acute diarrhea. Am J Med, 1990;88(6A):20S-23S.

8. DuPont HL, Flores Sanchez J, Ericsson CD, et al. Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea. Am J Med, 1990;88(6A):15S-19S.

9. Barbezat GO, Clain JE, Halter F. A double-blind trial of loperamide in the treatment of chronic diarrhoea. S Afr Med J, 1979;55(13):502-503.

10. Bergman L, Djärv L. A comparative study of loperamide and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhoea caused by intestinal resection. Ann Clin Res, 1981;13(6):402 - 405.

11. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology, 1980;79(6):1272-1275.

12. Pelemans W, Vantrappen F. A double blind crossover comparison of loperamide with diphenoxylate in the symptomatic treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology, 1976;70(6):1030-1034.

13. Tytgat GN, Huibregtse K. Loperamide and ileostomy output-placebo–controlled double-blind crossover study. Br Med J, 1975;2(5972):667.

14. King RF, Norton T, Hill GL. A double-blind crossover study of the effect of loperamide hydrochloride and codeine phosphate on ileostomy output. Aust N Z J Surg, 1982;52(2):121-124.

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Estudos clínicos têm demonstrado que o início da ação da loperamida no controle da diarreia aguda ocorre dentro das primeiras 1 a 2 horas seguidas da primeira dose.

Propriedades farmacodinâmicas

A loperamida se liga ao receptor opiáceo da parede do intestino. Consequentemente, inibe a liberação de acetilcolina e prostaglandinas, reduzindo os movimentos peristálticos propulsivos e aumentando o tempo de trânsito intestinal. A loperamida aumenta o tônus do esfíncter anal, reduzindo a sensação de urgência e incontinência fecal.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A maioria da loperamida ingerida é absorvida do intestino, entretanto, como um resultado de metabolismo de primeira passagem significativo, a biodisponibilidade sistêmica é somente de aproximadamente 0,3%.

Distribuição

Estudos de distribuição em ratos demonstraram alta afinidade pela parede intestinal, com uma preferência a se ligar aos receptores da camada do músculo longitudinal. A loperamida ligada às proteínas plasmáticas é de 95%, principalmente a albumina. Dados de estudos não clínicos demonstraram que a loperamida é um substrato da glicoproteína-P.

Metabolismo

A loperamida é quase completamente extraída pelo fígado, onde é predominantemente metabolizada, conjugada e excretada pela bile. A N-desmetilação oxidativa é a principal via metabólica para a loperamida e é mediada principalmente pela CYP 3A4 e CYP 2C8. Devido aos efeitos intensos de primeira passagem, as concentrações plasmáticas do ativo inalterado permanecem extremamente baixas.

Eliminação

A meia-vida da loperamida em homens é de aproximadamente 11 horas, com uma faixa de variação de 9 a 14 horas. A excreção da loperamida inalterada e de seus metabólitos ocorre principalmente pelas fezes.

Dados pré-clinicos

Estudos de toxicidade crônica de dose repetida da loperamida por até 12 meses no cão e 18 meses no rato não mostraram qualquer efeito tóxico além de alguma redução no ganho de peso corpóreo e no consumo de alimentos em doses diária de até 5 mg/kg/dia (8 vezes o Nível Máximo de Uso em Humanos (NMUH, 16 mg/50 kg/dia) e 40 mg/kg/dia (20 vezes o NMUH), respectivamente, com base em comparações de dose/área de superfície corporal (mg/m2). Nestes estudos, os Níveis de Efeito Não Tóxico (NENT) foram 0,3 mg/kg/dia (0,5 vezes o NMUH) e 2,5 mg/kg/dia (1,3 vezes o NMUH) em cães e ratos, respectivamente.

Dentro da sua variação de concentração terapeuticamente relevante e em múltiplos significativos desta variação (até 47 vezes), a loperamida não apresentou efeitos eletrofisiológicos cardíacos significativos. No entanto, em concentrações extremamente elevadas, associadas a superdose intencional (vide "Advertências e Precauções"), a loperamida apresentou ações cardíacas eletrofisiológicas com inibição do potássio (hERG) e correntes de sódio, e arritmias in vitro e em modelos animais in vivo.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Os resultados de estudos in vivo e in vitro realizados indicaram que a loperamida não é genotóxica. Nenhum potencial carcinogênico foi identificado.

Em estudos da reprodução onde ratas grávidas foram tratadas durante a gestação e/ou lactação, doses muito altas de loperamida (40 mg/kg/dia – 20 vezes o NMUH) resultaram em toxicidade materna, comprometimento da fertilidade e redução da sobrevida dos fetos/filhotes. Doses menores que NOAEL (≥10 mg/kg – 5 vezes o NMUH) não tiveram efeito na saúde materna ou fetal e não afetaram o desenvolvimento perinatal e pós-natal.

Os efeitos pré-clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente acima da exposição máxima em humanos, indicando pequena relevância para o uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de loperamida é exclusivamente para uso adulto. Não deve, portanto, ser utilizado por crianças, especialmente as menores de dois anos de idade.

Este medicamento é contraindicado na diarreia aguda ou persistente da criança.

O cloridrato de loperamida é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de loperamida ou a qualquer um dos excipientes.

O cloridrato de loperamida não deve ser utilizado como tratamento de primeira escolha em pacientes:

- com disenteria aguda caracterizada por sangue nas fezes e febre alta;

- com colite ulcerativa aguda;

- com enterocolite bacteriana causada por agentes invasores incluindo *Salmonella, Shigella* e *Campylobacter*;

- com colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos de amplo espectro.

O cloridrato de loperamida não deve ser utilizado quando a inibição do peristaltismo deve ser evitada devido ao risco potencial de sequelas significativas incluindo íleo, megacólon e megacólon tóxico. O cloridrato de loperamida deve ser suspenso rapidamente quando ocorrer constipação, distensão abdominal ou íleo.

O cloridrato de loperamida (princípio ativo de **DIAFURAN**) está contraindicado no caso de dor abdominal com ausência de diarreia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento da diarreia com cloridrato de loperamida é apenas sintomático. Sempre que uma etiologia de base puder ser determinada, um tratamento específico deve ser instituído quando apropriado.

Em pacientes com diarreia, especialmente em crianças, pode ocorrer depleção de fluidos e eletrólitos. Nesses casos, a administração da terapia adequada de substituição de fluidos e eletrólitos é a medida mais importante. O cloridrato de loperamida não deve ser administrado a crianças com idade entre 2 e 6 anos sem prescrição e supervisão médica.

Na diarreia aguda, caso não se obtenha melhora dentro de 48 horas, deve-se suspender a administração de cloridrato de loperamida e procurar atendimento e orientação médica.

Em pacientes com AIDS tratados com cloridrato de loperamida para diarreia, ao primeiro sinal de distensão abdominal, a terapia deve ser interrompida. Têm ocorrido relatos isolados de obstipação com risco aumentado de megacólon tóxico em pacientes com AIDS e colite infecciosa viral ou bacteriana tratados com cloridrato de loperamida.

Embora não existam dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência hepática, cloridrato de loperamida deve ser utilizado com precaução nestes pacientes devido a redução do metabolismo de primeira passagem. Pacientes com disfunção hepática devem ser monitorados para sinais de toxicidade do sistema nervoso central (SNC). Foram descritos abuso e má utilização da loperamida, como substituta de opiáceo, em indivíduos com dependência à opiáceos (vide "Superdose").

Gravidez (Categoria B) e lactação

Gravidez

DIAFURAN deve ser evitado durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre, apesar de efeitos teratogênicos e embriotóxicos não terem sido observados em animais, mesmo com doses comparáveis a 30 vezes a dose terapêutica em humanos. Assim, os benefícios do seu uso devem ser pesados contra os riscos potenciais.

Lactação

Pequenas quantidades de loperamida podem aparecer no leite humano. Portanto, recomenda-se que cloridrato de loperamida não seja utilizado durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Cansaço, tontura ou sonolência podem ocorrer no conjunto das síndromes diarreicas tratadas com cloridrato de loperamida. Portanto, recomenda-se ter cautela ao dirigir um carro ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados não-clínicos mostraram que a loperamida é um substrato da glicoproteína-P. A administração concomitante de loperamida (dose única de 16 mg) com quinidina ou ritonavir, ambos inibidores da glicoproteína-P, resultou em um aumento de 2 a 3 vezes nos níveis plasmáticos da loperamida. A relevância clínica desta interação farmacocinética com os inibidores da glicoproteína-P, quando a loperamida é utilizada nas doses recomendadas, é desconhecida.

A administração concomitante da loperamida (dose única de 4 mg) e itraconazol, um inibidor da CYP3A4 e glicoproteína-P, resultou em aumento de 3 a 4 vezes nos níveis plasmáticos da loperamida. No mesmo estudo, a genfibrozila, um inibidor de CYP2C8, aumentou a loperamida em aproximadamente 2 vezes. A combinação de itraconazol e genfibrozila resultou em um aumento nos níveis de pico plasmático da loperamida de 4 vezes e um aumento na exposição total plasmática de 13 vezes. Estes aumentos não foram associados aos efeitos no sistema nervoso central (SNC) conforme medido pelos testes psicomotores (isto é, sonolência subjetiva e teste de substituição de símbolos por dígitos).

A administração concomitante de loperamida (dose única de 16 mg) e cetoconazol, um inibidor de CYP3A4 e glicoproteína-P, resultou em um aumento de 5 vezes nas concentrações plasmáticas de loperamida. Este aumento não foi associado com o aumento dos efeitos farmacodinâmicos, medidos por pupilometria.

O tratamento concomitante com desmopressina via oral resultou em um aumento de 3 vezes nas concentrações plasmáticas de desmopressina, provavelmente devido à menor motilidade gastrointestinal.

É esperado que os medicamentos com propriedades farmacológicas semelhantes possam potencializar o efeito da loperamida e aqueles medicamentos que aceleram o trânsito intestinal possam diminuir seu efeito.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **DIAFURAN** em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de **DIAFURAN** é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: Os comprimidos de **DIAFURAN** são brancos, circulares, sectado, com aspecto uniforme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento é indicado somente para adultos.

Os comprimidos devem ser tomados com líquido.

O seguinte esquema médico é recomendado:

Diarreia aguda: a dose inicial sugerida é de 2 comprimidos (4 mg), seguidos de 1 comprimido (2 mg) após cada subsequente evacuação líquida, até uma dose diária máxima de 8 comprimidos (16 mg), ou a critério médico.

Diarreia crônica: a dose diária inicial é de 2 comprimidos (4 mg). Esta dose deve ser ajustada, até que 1 a 2 evacuações sólidas ao dia sejam obtidas, o que é conseguido, em geral, com uma dose diária de manutenção que varia entre 1 a 6 comprimidos (2 mg a 12 mg).

A dose diária máxima não deve ultrapassar 8 comprimidos (16 mg).

Duração do tratamento: O tratamento deve ser interrompido após a produção de fezes sólidas ou endurecidas ou após 24 horas sem evacuar.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: embora não existam dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência hepática, cloridrato de loperamida deve ser utilizado com cautela nestes pacientes devido a redução do metabolismo de primeira passagem (vide Advertências e Precauções).

Pacientes idosos: Não é necessário ajustar a dose em idosos.

9.REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão apresentadas ao longo desta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de cloridrato de loperamida, baseando-se na avaliação global das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com o cloridrato de loperamida não pode ser seguramente estabelecida para casos individuais. Além disso, porque os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos do medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas observadas em outros estudos clínicos com outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos
- Diarreia aguda:
A segurança do cloridrato de loperamida foi avaliada em 2755 pacientes com idade ≥ 12 anos que participaram de 26 estudos clínicos controlados e não controlados com cloridrato de loperamida usada para o tratamento de diarreia aguda. As reações adversas (ADRs) relatadas por ≥ 1% dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida que participaram de 26 estudos clínicos de diarreia aguda.

Classe de Sistema /Órgão **Reação Adversa**	**cloridrato de loperamida %** **(N=2755)**
Distúrbios do Sistema Nervoso	
cefaleia	1,2
Distúrbios Gastrintestinais	
constipação	2,7
flatulência	1,7
náusea	1,1

As reações adversas relatadas por < 1% dos pacientes (N=2755) tratados com cloridrato de loperamida no conjunto de dados de estudos clínicos anteriores estão apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida em 26 estudos clínicos de cloridrato de loperamida para diarreia aguda.

Classe de Sistema /Órgão **Reação Adversa**
Distúrbios do Sistema Nervoso
tontura
Distúrbios Gastrintestinais
boca seca
dor abdominal
vomito
desconforto abdominal
dor abdominal superior
distensão abdominal
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo
erupção cutanêa

- Diarreia crônica:

A segurança do cloridrato de loperamida foi avaliada em 321 pacientes que participaram de 5 estudos clínicos controlados e não controlados com cloridrato de loperamida usado para o tratamento de diarreia crônica. Os períodos de tratamento variaram de 1 semana a 52 meses.

Tabela 3. Reações Adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida que participaram de 5 estudos clínicos de cloridrato de loperamida para diarreia crônica.

Classe de Sistema /Órgão **Reação Adversa**	**cloridrato de loperamida %** **(N=321)**
Distúrbios do Sistema Nervoso	
tontura	1,2
Distúrbios Gastrintestinais	
flatulência	2,8
constipação	2,2
náusea	1,2

As reações adversas ao medicamento relatadas por < 1% dos pacientes (N=321) tratados com cloridrato de loperamida nos estudos clínicos anteriores estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Reações Adversas relatadas por < 1% dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida em 5 estudos clínicos de cloridrato de loperamida para diarreia crônica.

Classe de Sistema /Órgão **Reação Adversa**
Distúrbios do Sistema Nervoso
cefaleia
Distúrbios Gastrintestinais
dor abdominal
boca seca
desconforto abdominal
dispepsia

Experiência pós-comercialização

As primeiras reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com o cloridrato de loperamida estão incluídas na **Tabela 5**. As frequências estão determinadas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	> 1/10
Comum	>1/100 e < 1/10
Incomum	> 1/1.000 e < 1/100
Rara	> 1/10.000 e < 1/1.000
Muito rara	< 1/10.000, incluindo relatos isolados

Na **Tabela 5** as reações adversas estão apresentadas por categoria de frequência baseada em taxas de relatos espontâneos.

Tabela 5. Reações Adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com cloridrato de loperamida por categoria de frequência, estimada através de taxas de relatos espontâneos.

Distúrbios do Sistema Imunológico	
Muito rara	reação de hipersensibilidade, reação anafilática (incluindo choque

	anafilático) e reação anafilactoide
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Muito rara	anormalidade na coordenação, níveis diminuídos de consciência, hipertonia, perda de consciência, sonolência, estupor
Distúrbios Oftalmológicos	
Muito rara	miose
Distúrbios Gastrintestinais	
Muito rara	íleo (incluindo íleo paralítico), megacólon (incluindo megacólon tóxico[a])
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Muito rara	angioedema, erupção bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme), prurido, urticária
Distúrbios Renais e Urinários	
Muito rara	retenção urinária
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	
Muito rara	fadiga

[a]: Vide "Advertências e Precauções"

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10.SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em casos de superdose (incluindo superdose relativa por disfunção hepática), pode ocorrer depressão do sistema nervoso central (estupor, incoordenação motora, sonolência, miose, hipertonia muscular, depressão respiratória), retenção urinária e íleo. As crianças são mais sensíveis aos efeitos no sistema nervoso central do que os adultos.

Em indivíduos que ingeriram intencionalmente superdoses (relatados com doses de 40 mg a 792 mg por dia) de cloridrato de loperamida, foram observados prolongamento do intervalo QT e do complexo QRS e/ou arritmias ventriculares graves, incluindo Torsade de Pointes (vide "Advertências e Precauções"). Casos fatais também foram relatados. Abuso, mau uso e/ou superdose com doses excessivamente altas de loperamida podem desmascarar a síndrome de Brugada.

Tratamento

Em caso de superdose, deve ser iniciado o monitoramento ECG para o prolongamento do intervalo QT.

Se houver sintomas do SNC decorrentes de superdose, deve-se administrar naloxona como antídoto. Como a duração do efeito de cloridrato de loperamida é maior do que a da naloxona (que se situa entre 1 e 3 horas), pode haver necessidade de se repetir esse antagonista. Assim, o paciente deve ser cuidadosamente observado por, pelo menos, 48 horas, para se detectar sinais eventuais de depressão do sistema nervoso central.

Em caso de superdose acidental, deve-se, além das medidas citadas acima, promover lavagem gástrica, seguida da administração oral, por sonda nasogástrica, de uma suspensão aquosa de 100 g de carvão ativado.

Como estratégias para o manejo de superdose estão em constante evolução, é aconselhável contatar um centro de controle de intoxicações (onde disponível) para determinação das orientações mais recentes para o manejo de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0715.0075.002-6

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP 30.349

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antônio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 - /Tel. (11) 4707-5155 - SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 - Indústria Brasileira

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/12/2019.

Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N.º do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/08/2013	0673258/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2013	0673258/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	1ª submissão	VP/VPS	2 mg com ct bl al plas inc x 12
13/05/2016	1747652/16-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2016	1747652/16-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	Atualização em todos os itens da bula	VP/VPS	2 mg com ct bl al plas inc x 12

24/05/2019	0465847/19-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2019	0465847/19-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 9.O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? III – Dizeres legais (alteração do Responsável Técnico)	VPS	2 mg com ct bl al plas inc x 12
27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		3.Características farmacológicas 9. Reações Adversas	VPS	2 mg com ct bl al plas inc x 12