



**MAGNOSTASE<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de loperamida)**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Comprimido**

**2mg**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****MAGNOSTASE®****cloridrato de loperamida****APRESENTAÇÃO**

Comprimido

Embalagens contendo 12 ou 200 comprimidos.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

cloridrato de loperamida.....2mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido

(lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, dióxido de silício e estearato de magnésio).

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

**MAGNOSTASE®** 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 2mg 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).<sup>1,2</sup> Uma dose única de 4mg de loperamida (duas cápsulas de 2mg) 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).<sup>1,2</sup> A loperamida também demonstrou reduzir a necessidade de tratamento antidiarreico adicional com difenoxilato quando comparado com placebo.<sup>2</sup> Em dois estudos clínicos adicionais, randomizados, controlados (N= 670, pacientes com idade 16 entre 75 anos), loperamida (até 16mg 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.<sup>3,4</sup>

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 2mg (até 16 mg ou 20mg/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.<sup>5,6</sup> Em dois estudos clínicos randomizados, controlados, abertos comparando loperamida líquida (0,2mg/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).<sup>7,8</sup>

#### Diarreia crônica

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou-se a eficácia de comprimidos de loperamida de 2mg 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 ( $p < 0,001$ ).<sup>9</sup>

Três estudos clínicos randomizados, duplo-cego, cruzados (N=85) demonstrou que cápsulas de loperamida de 2mg (até 10 a 16mg/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<sup>10, 11, 12</sup>. Em dois desses estudos, os benefícios da loperamida foram observados em doses menores quando comparada com difenoxilato<sup>10,12</sup>.

#### Ileostomias

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, com 20 pacientes com ileostomias, tratados com 2mg 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 ( $p < 0,001$ ).<sup>13</sup>

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

### **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, Zelveler 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, Aspelung 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**

**MAGNOSTASE®** é um antidiarreico sintético de uso oral, cujo componente ativo, o cloridrato de loperamida, tem a seguinte fórmula química: cloridrato de 4(p-clorofenil)-4 hidroxi-N.N-dimetil-alfa, alfa-difenil-1-piperidina-butiramida.

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 vários 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-clínicos**

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 diárias de até 5mg/kg/dia (30 vezes o Nível Máximo de Uso em Humanos (NMUH)) e 40mg/kg/dia (240 vezes o NMUH), respectivamente. Nestes estudos, os Níveis de Efeito Não Tóxico (NENT) foram 1,25mg/kg/dia (8 vezes o NMUH) e 10 mg/kg/dia (60 vezes o NMUH) em cães e ratos, respectivamente. 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 (40mg/kg/dia – 240 vezes o NMUH) resultaram em toxicidade materna, comprometimento da fertilidade e redução da sobrevivência dos fetos/filhotes. Doses menores 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**

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

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

**MAGNOSTASE®** 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.

Em geral, **MAGNOSTASE®** não deve ser utilizado quando a inibição do peristaltismo deve ser evitada devido ao risco potencial de sequelas significativas incluindo íleo, megacolo e megacolo tóxico. **MAGNOSTASE®** deve ser suspenso rapidamente quando ocorrer constipação, distensão abdominal ou íleo.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

Como nos pacientes com diarreia, a depleção de fluídos e eletrólitos é, em graus variáveis, uma ocorrência habitual, o uso de MAGNOSTASE® não deve, em momento algum, excluir a hidratação oral ou parenteral.

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

Em pacientes com AIDS tratados com MAGNOSTASE® para diarreia, ao primeiro sinal de distensão abdominal, a terapia deve ser interrompida. Têm ocorrido relatos isolados de obstipação com risco aumentado de megacolo 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, MAGNOSTASE® deve ser utilizado com precaução nestes pacientes devido a redução do metabolismo de primeira passagem. Quando a função hepática estiver alterada, situação em que pode haver sinais de toxicidade para o sistema nervoso central (SNC), a administração de MAGNOSTASE® deve ser muito bem acompanhada.

#### **Gravidez (Categoria B) e lactação**

MAGNOSTASE® 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.

Pequenas quantidades de loperamida podem aparecer no leite humano. Portanto, recomenda-se que MAGNOSTASE® 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 MAGNOSTASE®. Portanto, recomenda-se ter cautela ao dirigir um carro ou operar máquinas.

Dados não-clínicos mostraram que a loperamida é um substrato da glicoproteína-P. A administração concomitante de loperamida (dose única de 16mg) 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 4mg) 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 16mg) 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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade. MAGNOSTASE® tem validade de 24 meses a partir da 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.**

MAGNOSTASE® apresenta-se como comprimido circular, semiabaulado, sulcado, branco e isento de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados com líquido.

O seguinte esquema médico é recomendado:

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

**Diarreia crônica:** a dose diária inicial é de 2 comprimidos (4mg). 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 média que varia entre 1 a 6 comprimidos (2 mg a 12mg).

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

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

**Lesão renal:** não é necessário ajuste de dose para pacientes com lesão renal.

**Lesão hepática:** embora não existam dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com lesão hepática, MAGNOSTASE® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes devido a redução do metabolismo de primeira passagem.

**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  $\geq 12$  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  $\geq 1\%$  dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida estão apresentadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Reações adversas ao medicamento relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes tratados com cloridrato de loperamida que participaram de 26 estudos clínicos de diarreia aguda

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa ao Medicamento	cloridrato de loperamida % (N=2755)
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
cefaleia	1,2
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
constipação	2,7
flatulência	1,7
náusea	1,1

As reações adversas ao medicamento 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 ao medicamento 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 ao Medicamento
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>
tontura
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>
boca seca
dor abdominal
vômito
desconforto abdominal
dor abdominal superior
distensão abdominal
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>
erupção cutânea

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 ao Medicamento relatadas por  $\geq 1\%$  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 ao Medicamento	cloridrato de loperamida % (N=321)
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
tontura	1,2
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
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 apresentadas na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Reações Adversas ao Medicamento 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 ao Medicamento
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>
cefaleia
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>
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 ao medicamento estão apresentadas por categoria de frequência baseada em taxas de relatos espontâneos.

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

<b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>	
Muito rara	reação de hipersensibilidade, reação anafilática (incluindo choque anafilático) e reação anafilatoide
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Muito rara	anormalidade na coordenação, níveis diminuídos de consciência, hipertonia, perda de consciência, sonolência, estupor
<b>Distúrbios Oftalmológicos</b>	
Muito rara	miose
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
Muito rara	íleo (incluindo íleo paralítico), megacolo (incluindo megacolo tóxico <sup>a</sup> )
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>	
Muito rara	angioedema, erupção bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme), prurido, urticária
<b>Distúrbios Renais e Urinários</b>	
Muito rara	retenção urinária
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração</b>	
Muito rara	fadiga

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

Em casos de superdose (incluindo superdose relativa por disfunção hepática), pode ocorrer depressão do sistema nervoso central (náuseas, vômitos, 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.

### Tratamento

Se houver sintomas decorrentes de superdose, deve-se administrar naloxona, até que o padrão respiratório se recupere. Como a duração do efeito de MAGNOSTASE<sup>®</sup> 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.

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

### III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5584.0142

Farm. Responsável: Dr Marco Aurélio Limirio G. Filho CRF-GO nº 3524

**Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 – DAIA – Anápolis - GO - CEP 75132-020

CNPJ: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



**ANEXO B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/02/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2015	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido 2mg