

Anexo A

DIAFURAN

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos

2 mg

DIAFURAN

cloridrato de loperamida

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: DIAFURAN

Nome genérico: cloridrato de loperamida

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de 2 mg.

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO - NÃO USE DIAFURAN EM CRIANÇAS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Cloridrato de loperamida 2 mg

Excipiente q.s.p. 1 com

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

II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O **cloridrato de loperamida** é um antidiarreico sintético de uso oral, cujo componente ativo tem a seguinte fórmula química: cloridrato de 4(p-clorofenil)-4 hidroxil- N.N-dimetil, α , α -difetil-1-piperidina-butiramida.

Propriedades

Os estudos *in vitro* e em animais mostram que o cloridrato de loperamida atua diminuindo a motilidade intestinal propulsiva por ação direta sobre as camadas musculares circular e longitudinal da parede intestinal, inibindo a liberação de acetilcolina e

prostaglandinas nos plexos mioentéricos. Além disso, o cloridrato de loperamida atua também benéficamente sobre o transporte de água e eletrólitos pela mucosa intestinal.

Nos seres humanos, ele prolonga o tempo de trânsito intestinal, reduz o volume fecal diário e diminui a perda de água e eletrólitos. Também aumenta o tônus do esfíncter anal, reduzindo a sensação de urgência e incontinência fecal. Em virtude de sua alta afinidade pela parede intestinal e intensa metabolização na primeira passagem pela circulação hepática, a quantidade do cloridrato de loperamida que atinge a circulação sistêmica é muito limitada.

Assim, a loperamida é facilmente absorvida pelo intestino e é quase completamente metabolizada pelo fígado, onde é conjugada e excretada através da bile.

A meia-vida de eliminação do cloridrato de loperamida nos seres humanos é, em média, 11 horas com uma variação de 9 a 14 horas. Após uma dose de 2 mg via oral, os níveis plasmáticos da substância não metabolizada permanecem abaixo de 2 ng/mL.

Estudos de distribuição em ratos mostram uma alta afinidade do fármaco pela parede intestinal, ligando-se preferencialmente a receptores na camada muscular longitudinal. A eliminação ocorre principalmente por N-desmetilação oxidativa, que é a principal via metabólica da loperamida. A maior parte da loperamida inalterada e metabólitos são eliminados pelas fezes.

INDICAÇÕES

O **cloridrato de loperamida** 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.

CONTRAINDICAÇÕES

NÃO INDICADO NA DIARREIA AGUDA OU PERSISTENTE DA CRIANÇA.

Este medicamento é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao **cloridrato de loperamida** ou à 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.

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

O tratamento com **cloridrato de loperamida** é apenas sintomático. Sempre que uma etiologia de base puder ser determinada, um tratamento específico deve ser instituído quando apropriado (ou quando indicado).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Como nos pacientes com diarreia, a depleção de fluidos e eletrólitos é, em graus variáveis, uma ocorrência habitual, o uso de **cloridrato de loperamida** 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 **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 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, **cloridrato de loperamida** 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 SNC, a administração de **cloridrato de loperamida** deve ser muito bem acompanhada.

Dado que a maioria do fármaco é metabolizado e os metabólitos ou o fármaco inalterado é excretado nas fezes, o ajuste de dose em pacientes com distúrbio renal não é necessário.

Gravidez e lactação

O **cloridrato de loperamida** 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 **cloridrato de loperamida** não seja utilizado durante a amamentação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir 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 (ver item “Reações Adversas”).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Podem ocorrer interações medicamentosas com medicamentos que apresentem propriedades farmacológicas semelhantes à loperamida.

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, inibidores da glicoproteína-P, resultou em um aumento de 2 a 3 vezes maior 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 (2 mg até a dose máxima diária de 16 mg) é desconhecida.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos:

Os eventos adversos relatados estão mencionados a seguir independente da avaliação da causalidade pelo investigador.

1. Eventos adversos em pacientes com diarreia aguda

Os eventos adversos com incidência $\geq 1,0\%$, que foram relatados com pelo menos a mesma frequência em pacientes em uso de cloridrato de loperamida como de placebo estão apresentados a seguir:

Distúrbios gastrointestinais: dos 231 pacientes que receberam cloridrato de loperamida, 2,6% apresentaram constipação contra 0,8% dos 236 pacientes que receberam placebo.

Os eventos adversos com incidência $\geq 1,0\%$, os quais foram mais frequentemente relatados em pacientes em uso de placebo do que loperamida foram: boca seca, flatulência, cólica abdominal e cólica.

2. Eventos adversos em pacientes com diarreia crônica

Os eventos adversos com incidência $\geq 1,0\%$, que foram relatados com pelo menos a mesma frequência em pacientes em uso de cloridrato de loperamida como de placebo estão apresentados a seguir:

Distúrbios gastrointestinais: dos 285 pacientes que receberam cloridrato de loperamida, 5,3% apresentaram constipação contra 0,0% dos 277 pacientes que receberam placebo.

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: dos 285 pacientes que receberam cloridrato de loperamida, 1,4% apresentaram vertigem contra 0,7% dos 277 pacientes que receberam placebo.

Os eventos adversos com incidência $\geq 1,0\%$, os quais foram mais frequentemente relatados em pacientes em uso de placebo do que loperamida foram: náusea, vômito, cefaleia, meteorismo, dor e cólica abdominal.

3. Eventos adversos relatados em 76 estudos controlados e não controlados em pacientes com *diarreia aguda ou crônica*. Os eventos adversos com incidência $\geq 1,0\%$ ocorridos em pacientes de todos os estudos estão apresentados na tabela a seguir:

| | Diarreia aguda | Diarreia crônica | Todos os estudos ^a |
|------------------------------|----------------|------------------|-------------------------------|
| Nº de pacientes tratados | 1913 | 1371 | 3740 |
| Distúrbios gastrointestinais | | | |
| Náusea | 0,7% | 3,2% | 1,8% |
| Constipação | 1,6% | 1,9% | 1,7% |
| Cólicas abdominais | 0,5% | 3,0% | 1,4% |

^aTodos os pacientes de todos os estudos, incluindo aqueles cujo evento adverso não ocorreu especificamente nos pacientes com diarreia crônica ou aguda.

Experiência pós-comercialização:

Os seguintes eventos adversos pós-comercialização tem sido relatados, e dentro de cada sistema orgânico são classificados por frequência, usando a convenção a seguir:

Muito comum ($> 1/10$); comum ($> 1/100$, $< 1/10$); incomum ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Esta frequência reflete as taxas de relatos espontâneos de eventos adversos e não representam a incidência ou frequência observada nos estudos clínicos ou epidemiológicos.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Muito raro: exantema, urticária e prurido.

Casos isolados de angioedema e erupções bolhosas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrose epidérmica tóxica têm sido relatados com o uso de cloridrato de loperamida.

Distúrbios do sistema imunológico:

Ocorrências isoladas de reações alérgicas e em alguns casos de reações de hipersensibilidade grave incluindo choque anafilático e reações anafilactóides têm sido relatadas com o uso de cloridrato de loperamida.

Distúrbios gastrintestinais:

Muito raro: dor abdominal, íleo, distensão abdominal, náusea, constipação, vômito, megacolo incluindo megacolo tóxico (ver item “Advertências e Precauções”), flatulência e dispepsia.

Distúrbios renais e urinários:

Relatos isolados de retenção urinária.

Distúrbios psiquiátricos:

Muito raro: sonolência.

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito raro: perda da consciência, diminuição no nível de consciência, vertigem. Um número de eventos adversos relatados durante os estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com a loperamida são sintomas frequentes da síndrome diarreica de base (dor / desconforto abdominal, náusea, vômito, boca seca, cansaço, sonolência, vertigem e flatulência). Estes sintomas são muitas vezes difíceis de diferenciar dos efeitos colaterais do fármaco.

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

POSOLOGIA

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 média que varia entre 1 a 6 comprimidos (2 mg a 12 mg).

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

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,

cloridrato de loperamida deve ser utilizado com cautela nestes pacientes devido a redução do metabolismo de primeira passagem (ver item “Advertências e Precauções”).

SUPERDOSE

Em casos de superdose (incluindo superdose relativa por disfunção hepática), pode ocorrer depressão do sistema nervoso central (náuseas, vômitos, estupor, incoordenação motora, sonolência, miose, hipertonía muscular, depressão respiratória), retenção urinária e íleo. As crianças são mais sensíveis aos efeitos no sistema nervoso central do que os adultos. Se houver sintomas decorrentes de superdose, deve-se administrar naloxona, até que o padrão respiratório se recupere.

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 respiratória.

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.

PACIENTES IDOSOS

Não é necessário ajustar a dose em idosos.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0715.0075.002-6

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 17 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/04/2013



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

| Número do expediente | Nome do assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|----------------------|---|-----------------------------|---------------------------------|-----------------|
| - | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | NA | NA | 1ª submissão |