



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-37521113-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-37521113-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COLIFILM / LOPERAMIDA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / LOPERAMIDA CLORHIDRATO 2 mg; aprobada por Certificado N° 35.169.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COLIFILM / LOPERAMIDA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / LOPERAMIDA CLORHIDRATO 2 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-70791354-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-70789041-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente

obran en el documento IF-2019-70790343-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.169, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-37521113-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.26 09:13:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.26 09:14:01 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO

COLIFILM
LOPERAMIDA CLORHIDRATO
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

10 Comprimidos

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Loperamida Clorhidrato 2 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina (Elcema G 250) 24,00 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH 102) 68,70 mg, croscarmelosa tipo A 4,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, estearato de magnesio 0,80 mg.

Posología, indicaciones, precauciones y contraindicaciones: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a una temperatura inferior a 30 °C, dentro de su envase original.

Lote:

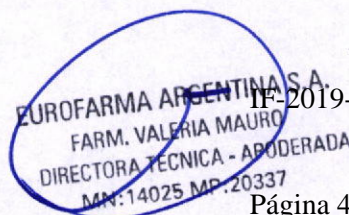
Vencimiento:

***“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 35.169
Dirección Técnica: Farm. Valeria Mauro.

EUROFARMA ARGENTINA S.A
Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada.
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Rótulo válido para las presentaciones de: 6, 10, 20, 50, 250 y 500 Comprimidos, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.



IF-2019-38501597-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-37521113 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.08 15:23:24 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.08 15:23:26 -0300'

Colifilm®**Loperamida Clorhidrato 2 mg**

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta
Industria argentina**Fórmula cualicuantitativa**

Cada comprimido contiene: Loperamida Clorhidrato 2 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina (Elcema G 250) 24,00 mg, celulosa microcristalina (Avicel PH 102) 68,70 mg, croscarmelosa tipo A 4,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, estearato de magnesio 0,80 mg.

Acción terapéutica

Antidiarreico.

Indicaciones

Está indicado para el control y alivio sintomático de la diarrea aguda inespecífica y de la diarrea crónica asociada con enfermedad inflamatoria intestinal.

También está indicado para reducir el volumen de descarga de las ileostomías.

Características farmacológicas / propiedades*Acción farmacológica*

Loperamida inhibe la actividad peristáltica del musculo liso longitudinal y circular en el intestino, interactuando con los mecanismos neuronales colinérgicos y no colinérgicos responsables de producir el reflejo peristáltico, si bien no tiene antagonismo directo sobre la acetilcolina.

Loperamida se une a los receptores opiáceos en la pared intestinal, reduciendo la peristálsis propulsiva e incrementando el tiempo del tránsito intestinal. Esta acción se produce por alteración de la actividad neuronal del plexo mesentérico.

Loperamida aumenta el tono del esfínter anal.

Loperamida inhibe la secreción de electrolitos y fluidos en el intestino. Un reciente estudio en voluntarios sanos demostró que loperamida acelera el vaciamiento gástrico, pero reduce el contenido acuoso intestinal, lo cual puede contribuir a su efecto antidiarreico.

Loperamida no tienen efecto sobre la flora intestinal.

Su acción se evidencia dentro de pocas horas después de administrado, siendo un efectivo y seguro tratamiento de casi todas las formas de diarrea, incluida la descarga de la colostomía y la incontinencia.

A las dosis terapéuticas, carece de efectos opioides centrales, en parte por su alta afinidad por los receptores opiáceos intestinales y en parte por sus bajas concentraciones plasmáticas provocadas por su elevado metabolismo presistémico.

Farmacocinética

Se absorbe más del 65% de la dosis oral, siendo su biodisponibilidad absoluta del 17.5% en el perro.

El pico plasmático es de 2-3 mcg.l⁻¹ y ocurre alrededor de las 4 horas después de su administración oral.

Estudios experimentales en ratas han demostrado que loperamida se excreta en la bilis en forma de glucurónido.

Loperamida se metaboliza exhaustivamente en el hígado, por dos vías:

- Por N-demetilación, formándose mono y didesmetiloperamida, metabolitos también activos, pero no tanto como la droga madre.
- Por dealquilación oxidativa formándose 4(4-clorofenil-4-hidroxipiperidina)

Se elimina en forma inalterada por orina (alrededor del 1%), por bilis (en la rata alrededor del 585) y por materia fecal (entre 15 y 23%).

Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación preclínica de loperamida, tanto in vitro como in vivo, no ha mostrado efectos electrofisiológicos cardiacos importantes dentro del rango de concentraciones con interés terapéutico ni con múltiplos significativos de este rango (concentraciones hasta 47 veces mayores). Sin embargo, con concentraciones extremadamente altas asociadas a sobredosis (ver sección de Advertencias y Precauciones), la loperamida tiene efectos electrofisiológicos cardiacos consistentes en inhibición de las corrientes de potasio (hERG) y sodio, y en arritmias.

Posología y forma de administración**Diarrea aguda****Adultos:**

Dosis promedio: 3 a 4 comprimidos por día. Se recomienda iniciar el tratamiento con 2 comprimidos juntos y luego 1 comprimido después de cada deposición no bien formada.

Dosis máxima diaria: 8 comprimidos (16 mg).

Niños:

De 6 a 8 años (20 a 30 kg): 1 comprimido 2 veces por día, el primer día y los días siguientes se recomienda la administración de 1 mg/10 kg sólo después de cada deposición, sin exceder la dosis máxima del primer día (4 mg).

De 9 a 12 años (más de 30 kg): 1 comprimido 3 veces por día, el primer día y los días siguientes se recomienda la administración de 1 mg/10 kg sólo después de cada deposición, sin exceder la dosis máxima del primer día (6 mg).

Diarrea crónica**Adultos:**

4 a 8 mg diarios (2 a 4 comprimidos) repartidos en igual número de tomas. La dosis puede ajustarse según las necesidades, no excediendo la dosis máxima diaria de 16 mg.

Niños:

No ha sido establecida la dosis en niños que padecen diarrea crónica.

Si no se observa mejoría clínica luego de un tratamiento con 16 mg/día durante 10 días, es improbable que los síntomas sean controlados con posteriores dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la droga, en los casos donde deba evitarse la constipación y en procesos agudos de rectocolitis hemorrágicas (riesgo de colectasia).

Niños menores de 2 años, debido al riesgo de depresión respiratoria y reacciones adversas cardíacas serias. Pacientes con dolor abdominal en ausencia de diarrea

Pacientes con disentería aguda, caracterizadas por sangre en la materia fecal y fiebre elevada

Pacientes con colitis ulcerativa aguda.

Pacientes con enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.

Pacientes con colitis pseudomembranosa (por ejemplo, por *Clostridium difficile*) asociada con el uso de antibióticos de amplio espectro.

No debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia.

No se recomienda su uso en niños entre 2 y 6 años, a menos que el mismo sea indicado por el médico especialista en gastroenterología infantil y bajo su supervivencia continua.

Advertencias

No debe ser utilizada en caso de diarrea que se presente durante el curso de un tratamiento antibiótico de amplio espectro. En este caso debe sospecharse una colitis pseudomembranosa con toxiinfección, y debe ser evitado cualquier tratamiento que pueda provocar una estasis fecal.

Discontinuar el tratamiento si ocurre distensión abdominal, constipación o íleo.

Pediatría: Los niños presentan mayor sensibilidad a los efectos adversos en Sistema Nervioso Central y una gran variabilidad en respuestas a Loperamida. La deshidratación, particularmente en pacientes menores de 6 años, puede influir en la variabilidad de la respuesta a la medicación.

Reacciones adversas cardíacas, incluyendo arritmias del tipo Torsades de pointes y muerte súbita:

Se han reportado casos en adultos de prolongación del intervalo QT y QT corregido, Torsades de pointes, otras arritmias ventriculares, paro cardíaco, algunos resultantes en muerte, con el uso de dosis diarias más elevadas que las recomendadas (ver sección de sobredosificación). Los pacientes no deben superar la dosis recomendada ni la duración recomendada del tratamiento. Los casos incluyen aquellos de abuso o mal uso de Loperamida. Casos de síncope y taquicardia ventricular también han sido reportados en adultos que recibían las dosis habituales de Loperamida. Algunos de estos pacientes estaban recibiendo concomitantemente otros medicamentos o tenían factores de riesgo previos que podrían haber incrementado su riesgo de presentar reacciones adversas cardíacas. Adicionalmente, reportes de casos post comercialización de paro cardíaco, síncope y depresión respiratoria han sido reportados en pacientes pediátrico de menos de 2 años de edad.

En los casos de consumo excesivo, las personas con frecuencia toman otros medicamentos junto con Loperamida en un intento por aumentar su absorción y penetración a través de la barrera hematoencefálica, inhibir su metabolismo e intensificar sus efectos eufóricos. Algunas personas toman altas dosis de Loperamida para tratar los síntomas de la abstinencia de opiáceos. Si se sospecha de un problema de toxicidad con la Loperamida, se debe discontinuar de inmediato el medicamento y comenzar el tratamiento necesario. Para algunos casos de ritmo cardíaco anormal en los cuales el tratamiento con el medicamento no es efectivo, puede que sea necesario una estimulación o cardioversión eléctrica. Además, aconseje a los pacientes que tomen Loperamida solo según lo prescrito y avise a los pacientes que las interacciones del fármaco con medicamentos de uso común pueden aumentar el riesgo de eventos cardíacos graves.

Debe evitarse el uso de loperamida en:

- Combinación con otro medicamentos o productos herbarios que se sabe que producen prolongación del intervalo QT, incluyendo anti arrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase II (por ejemplo, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona), antibióticos (por ejemplo, moxifloxacina), u otros fármacos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, pentamidina, levometadil, metadona).
- Pacientes con factores de riesgo para prolongación de QT, incluyendo pacientes con síndrome congénito de QT largo, con historia de arritmias cardíacas u otras condiciones cardíacas, pacientes ancianos, y aquellos con anomalías electrolíticas.

Trastornos Gastrointestinales: en general, la loperamida no debe ser utilizada cuando la inhibición de la peristálsis debe ser evitada debido al riesgo posible de secuelas, incluyendo íleo, megacolon, y megacolon tóxico. La Loperamida debe ser discontinuada rápidamente cuando se presente constipación, distensión abdominal o desarrollo de íleo.

El tratamiento de la diarrea con loperamida es solamente sintomático. Siempre que pueda determinarse una etiología subyacente, el tratamiento específico debe ser administrado cuando sea apropiado o esté indicado.

Los pacientes con HIV tratados con loperamida por diarrea deben suspender el tratamiento a los primeros signos de distensión abdominal. Ha habido reportes aislados de megacolon tóxico en pacientes HIV+ con colitis infecciosa tanto por patógenos virales como bacterianos, tratados con loperamida.

Deshidratación: en pacientes con diarrea puede ocurrir una depleción de fluidos y de electrolitos. En esos casos, la administración apropiada de fluidos y electrolitos es muy importante. El uso de Loperamida no excluye la necesidad de un tratamiento apropiado de fluidos y electrolitos.

Precauciones

En pacientes con diarrea aguda, si no se observara mejoría al cabo de 48 horas de tratamiento, debe suspenderse la medicación y consultar con el médico tratante.

Insuficiencia hepática: no se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la Loperamida. Observar especial cuidado en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que la disponibilidad sistémica podría incrementarse debido a un metabolismo reducido. Controlar a los pacientes para detección temprana de signos de toxicidad del Sistema Nervioso Central (SNC).

Reacciones alérgicas: reacciones alérgicas extremadamente raras incluyendo shock anafiláctico han sido reportados.

Deterioro de la función renal: No hay información farmacocinética disponible en pacientes con deterioro de la función renal. Desde que ha sido reportado que la mayoría de la droga es metabolizada y los metabolitos o la droga sin metabolizar son excretadas principalmente por las heces, el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función renal no parece ser necesaria.

Uso en pacientes de edad avanzada: no se han realizado estudios formales para evaluar la farmacocinética de la loperamida en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, en dos estudios que incluyeron pacientes gerontes, no hubo mayores diferencias en la biodisponibilidad de la loperamida en pacientes ancianos con diarrea, en relación con los pacientes jóvenes. En general, los pacientes gerontes pueden ser más susceptibles a los efectos asociados a los fármacos en el intervalo QT. Evitar la loperamida en pacientes ancianos que toman medicamentos que podrían resultar en la prolongación del intervalo QT o pacientes con factores de riesgo para Torsades de pointes (ver advertencias)

Se han descrito abuso y uso incorrecto de loperamida, como sustituto de opioides, en sujetos con adicción a los opioides, ver sección de sobredosificación.

Interacciones medicamentosas

Loperamida puede interactuar con quinidina, ritonavir gemfibrozilo, itraconazol, ketoconazol, desmopresina, saquinavir, hierva de San Juan y valeriana.

El uso simultáneo de Loperamida con un analgésico opiáceo puede aumentar el riesgo de constipación severa y depresión del SNC.

Efecto de otros medicamentos sobre la loperamida

El uso concomitante de loperamida con inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol) o del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) o con inhibidores de la glicoproteína-P (ejemplo, quinidina, ritonavir) puede incrementar la exposición a la loperamida. El incremento de la exposición sistémica a loperamida, puede incrementar el riesgo de reacciones adversas cardíacas, especialmente en pacientes que están recibiendo múltiples inhibidores del CYP o en pacientes con condiciones cardíacas preexistentes. Se debe monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas cardíacas.

Inhibidores del CYP3A4

Itraconazol. El uso concomitante de dosis múltiples de 100 mg de itraconazol dos veces al día, un inhibidor tanto del CYP3A4 como de la glicoproteína-p, con una dosis única de 4 mg de Loperamida, incrementa la concentración plasmática pico y la exposición sistémica a Loperamida en un 2.9 a 3.8 veces, respectivamente

Inhibidores del CYP2C8

Gemfibrozil. Cuando una dosis única de 4 mg de Loperamida fue administrada de manera conjunta con 600 mg de gemfibrozil, un inhibidor fuerte del CYP2C8, en el día 3 de un curso de tratamiento de

5 días con gemfibrozil dos veces al día, la concentración plasmática pico promedio y la exposición sistémica a Loperamida se incrementó en 1.6 y 2.2 veces respectivamente.

Inhibidores del CYP3A4 y del CYP2C8

Cuando se administraron dosis múltiples de 100 mg de itraconazol y de 600 mg de gemfibrozil dos veces al día, junto con una dosis única de mg de Loperamida, la concentración plasmática pico promedio y la exposición sistémica a Loperamida se incrementaron en un 4.2 y 12.6 veces, respectivamente.

Inhibidores de la glicoproteína-p

La administración concomitante de una dosis única de 16 mg de Loperamida junto con 600 mg de quinidina o ritonavir, ambos inhibidores de la glicoproteína-p, resultó en un incremento en las concentraciones plasmáticas de Loperamida de 2 a 3 veces. Dado al potencial de incremento de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central cuando la Loperamida es administrada con quinidina o ritonavir, debe tenerse precaución cuando se administra Loperamida en las dosis sugeridas junto con inhibidores de la glicoproteína-p.

La administración concomitante de loperamida (en dosis única de 16mg) y ketoconazol, inhibidor de CYP3A4 y glicoproteína-P, provoca un incremento de 5 veces las concentraciones plasmáticas de loperamida. El aumento no está asociado con incremento de los efectos farmacodinámicos, tal como se pudo comprobar mediante pupilometría.

El tratamiento concomitante con desmopresina oral incrementó por 3 las concentraciones plasmáticas de desmopresina, presumiblemente debido a una reducción de la motilidad gastrointestinal.

Efectos de la Loperamida sobre otros fármacos

Saquinavir

Cuando una dosis única de 16 mg de Loperamida es administrada de manera conjunta con una dosis única de saquinavir, la Loperamida disminuye la exposición sistémica a saquinavir en un 54%, lo que podría tener relevancia clínica secundaria a la reducción de la eficacia terapéutica del saquinavir. Los efectos del saquinavir sobre la Loperamida son de menor significancia clínica. De esta manera, cuando Loperamida es administrada con saquinavir, la eficacia terapéutica del saquinavir debe ser monitoreada de cerca.

La loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.

Se espera que el uso de otros medicamentos con propiedades farmacológicas similares a la loperamida, puedan potenciar su efecto, mientras que, aquellos medicamentos que aceleran el tránsito intestinal pueden disminuir su efecto. (Por ej. puede potenciar la acción de los anticolinérgicos e inhibidores del peristaltismo intestinal).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En un estudio en ratas con Loperamida oral, dosis de hasta 40mg/kg/día (21 veces la dosis máxima en humanos de 16 mg/día, basada en la superficie corporal), no hubo evidencia de carcinogénesis.

La Loperamida no fue genotóxica en el test de Ames, el cromotest SOS en E. Coli, el test letal dominante en ratones hembras, o en el ensayo de transformación de células embrionarias en ratones.

Estudios de fertilidad y performance reproductiva fueron evaluados en ratas con dosis orales de 2.5, 5, 10 y 40 mg/kg/día (hembras solamente) en un segundo estudio. La administración oral de 20 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en la superficie corporal) y mayores, produjo un fuerte deterioro de la fertilidad femenina. El tratamiento de ratas hembras con dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis máxima en humanos, basada en la superficie corporal) no tuvo efectos en la fertilidad. El tratamiento de ratas macho con dosis orales de 40 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces la dosis máxima humana, basada

en la superficie corporal) produjo deterioro de la fertilidad masculina, mientras que la administración de dosis de hasta 10 mg/kg/día no tuvo efectos. No se han realizado estudios de mutagenicidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas

Debe advertirse al paciente que este medicamento puede provocar somnolencia, cansancio y mareo.

Embarazo - Efectos teratogénicos

Categoría C

Se han realizado estudios teratológicos en ratas usando Loperamida oral en dosis de 1,2, 10 y 40 mg/kg/día, y en conejos usando dosis orales de 5, 20 y 40 mg/kg/día. Los estudios en animales no evidenciaron efectos sobre la fertilidad o daño en el feto en dosis de hasta 10 mg/kg/día en ratas (aproximadamente 5 veces la dosis máxima en humanos, basada en la superficie corporal), y de 40 mg/kg/día en conejos (hasta 43 veces la dosis máxima en humanos, basada en la superficie corporal). Tratamientos en ratas con dosis orales de 40 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces la dosis máxima humana, basada en la superficie corporal) produjeron un marcado deterioro en la fertilidad. Esos estudios no produjeron efectos teratogénicos.

No hay datos epidemiológicos en mujeres embarazadas. Hasta el momento, a las posologías usuales, no se han observado efectos particulares en embarazadas. Como medida de precaución no se aconseja el uso de Loperamida durante el embarazo.

Efectos no teratogénicos

En estudios de desarrollo peri y postnatal en ratas, la administración oral de Loperamida 40 mg/kg/día, produjo deterioro del crecimiento y de la supervivencia del neonato.

Lactancia

La Loperamida es excretada en la leche materna. No se recomienda su administración durante este período.

Reacciones adversas

Dentro del esquema posológico indicado, en general no presenta efectos indeseables. Muy raramente, y en pacientes sensibles, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad (incluyendo rash cutáneo), dolor o distensión abdominal, náuseas y vómitos, constipación, astenia, somnolencia o vértigos, sequedad bucal, calambres abdominales. Estas molestias desaparecen espontáneamente.

Experiencia en ensayos clínicos: los efectos adversos reportados durante los ensayos clínico de Loperamida son difíciles de distinguir de los síntomas asociados al síndrome que acompaña a la diarrea. La mayoría de los reportes fueron de efectos leves y auto limitados. Han sido más comúnmente observados durante el tratamiento de diarrea crónica.

Los eventos adversos reportados se presentan independientemente del análisis de causalidad de los mismos.

- 1) Eventos adversos de 4 estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con diarrea aguda. El único evento adverso reportado con una incidencia de 1% o más, que fueron reportados al menos tan frecuente con Loperamida como con placebo, fue la constipación (2.6% con Loperamida vs 0.8% con placebo). Los eventos adversos con una incidencia de 1% o más, que fueron reportados más frecuentemente con placebo que con Loperamida, fueron: boca seca, flatulencias, calambres abdominales y cólicos.
- 2) Eventos adversos de 20 estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con diarrea crónica. Los eventos adversos reportados con una incidencia de 1% o más, que fueron

reportados al menos tan frecuente con Loperamida como con placebo, fueron: constipación (5.3% Loperamida vs 0.0% placebo) y mareos (1.4% Loperamida vs. 0.7% placebo).

Los eventos adversos con una incidencia de 1% o más, que fueron reportados más frecuentemente con placebo que con Loperamida, fueron: náusea, vómito, cefalea, meteorismo, dolor abdominal, calambres abdominales y cólicos.

- 3) Eventos adversos de 76 estudios clínicos controlados y no controlados, en pacientes con diarrea aguda y crónica. Los eventos adversos reportados con una incidencia de 1% o más en pacientes de todos los estudios fueron: náusea (0.7% diarrea aguda, 3.2% diarrea crónica, 1.8% todos los estudios), constipación (1.6% diarrea aguda, 1.9% diarrea crónica, 1.7% todos los estudios) y calambres abdominales (0.5% diarrea aguda, 3.0% diarrea crónica, 1.4% todos los estudios). En el ítem todos los estudios, se incluyen todos los pacientes, en todos los estudios, incluyendo aquellos en los cuales no se especifica si el evento adverso ocurrió en pacientes con diarrea aguda o crónica.

Los eventos adversos con una incidencia de 1% o más, que fueron reportados más frecuentemente con placebo que con Loperamida, fueron: náusea, vómito, cefalea, meteorismo, dolor abdominal, calambres abdominales y cólicos.

Experiencia post comercialización: los siguientes eventos adversos han sido reportados.

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT y QTc, Torsades de pointes, otras arritmias ventriculares, paro cardíaco, síncope y muerte.

Trastornos en la piel y del tejido celular subcutáneo: rash, prurito, urticaria, angioedema y casos extremadamente raros de incluir erupciones bullosas, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del Sistema inmune: episodios aislados de reacciones alérgicas y en algunos casos reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo shock anafiláctico y reacciones anafilactoides han sido reportados con el uso de Loperamida.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, dolor abdominal, distensión o disconfort, náusea, vómito, flatulencia, dispepsia, constipación, íleo paralítico, megacolon, incluyendo megacolon tóxico.

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia, mareos

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos generales y del sitio de administración: cansancio.

Varios de los eventos adversos reportados durante los ensayos clínicos y en la experiencia post comercialización con Loperamida son síntomas frecuentes del síndrome diarreico subyacente (dolor/disconfort abdominal, náusea, vómitos, boca seca, cansancio, somnolencia, constipación y flatulencia). Estos síntomas son difíciles de distinguir de los efectos indeseables del fármaco.

Abuso y dependencia

Abuso

La loperamida es un agonista de los receptores mu de opioides. Un estudio en humanos sobre potencial de abuso de la Loperamida en dosis únicas de hasta 60 mg (3.75 veces la dosis máxima recomendada) fue comparado, en un estudio doble ciego, cruzado, en nueve sujetos que habían sido activos usuarios de opioides, con una dosis umbral de codeína de 120 mg o placebo. Esto resultó en un sujeto (11%) sintiendo droga en el placebo e identificándola como droga y gustándole ligeramente. La codeína fue sentida por el 56% de los sujetos e identificado como droga por el 44%. La Loperamida fue sentida por el 44% de los sujetos e identificada como droga por el 11% (1 sujeto, y como posiblemente droga mezclada con otra clase de sustancia por un 22%. El abuso y mal uso de la Loperamida ha sido reportado, especialmente a dosis de 60 mg o mayores. La Loperamida puede tener mayores efectos opioides sobre el sistema nervioso en dosis altas o cuando se administra con junto con fármacos que aumentan su exposición sistémica y/o que incrementan el pasaje de Loperamida al SNC (a través de la inhibición del CYP450 o de la glicoproteína-p). La Loperamida es principalmente mal utilizada para aliviar el síndrome de abstinencia a opioides, y abusada por pocos usuarios que obtienen algún nivel de euforia (reportado como leve-moderado) con la misma.

Dependencia

En animales, la administración parenteral de Loperamida puede causar dependencia física, tolerancia cruzada a opioides y todos los otros efectos farmacológicos típicos de los agonistas de opioides mu. Estudios en monos dependientes de morfina demostraron que la Loperamida a dosis mayores que las recomendadas en humanos previene los signos de abstinencia a morfina.

Sobredosificación

El uso de dosis mayores de loperamida que las recomendadas puede resultar en reacciones adversas cardíacas, del SNC o respiratorias, que pongan en riesgo la vida.

Síntomas

Cardiovasculares

Casos de sobredosificación con loperamida (ingesta crónica de dosis entre 70 mg a 1600 mg por día – 4 a 100 veces la dosis máxima recomendada) resultaron en reacciones adversas cardíacas que pusieron en riesgo la vida, incluyendo prolongación del intervalo QT/QTc y QRS, Torsades de pointes, síndrome de Brugada y otras arritmias ventriculares graves, síncope, paro cardíaco y muerte (ver sección de Advertencias y Precauciones). Los casos incluyen pacientes que estaban abusando de la medicación (usando dosis por encima de las terapéuticas en lugar de opioides para inducir euforia) o haciendo un mal uso (dosis más altas de las recomendadas para controlar la diarrea o prevenir abstinencias a opioides).

SNC y depresión respiratoria

Casos de sobredosis con loperamida (incluyendo sobredosis relativas debido a disfunción hepática) pueden causar efectos tóxicos de los opioides incluyendo depresión del SNC (por ejemplo, alteración del estado mental, estupor, trastornos de la coordinación, somnolencia, miosis, hipertonía muscular, depresión respiratoria), hipotensión, retención urinaria e íleo paralítico. Los pacientes pediátricos pueden ser más sensible que los adultos, a los efectos sobre el SNC, incluyendo depresión respiratoria

Tratamiento

Cardiovascular: considerar a la loperamida como una posible causa de arritmias en pacientes que pueden una historia de abuso de opioides o ingestión reciente de drogas desconocidas y en el diagnóstico diferencial de arritmias inestables, prolongación del intervalo QTc o QRS y Torsades de pointes. Si se sospecha toxicidad cardíaca por loperamida, discontinuar la droga de inmediato e iniciar terapia para manejar y prevenir arritmias cardíacas y consecuencias serias. En muchos casos de sobredosis con loperamida, el uso de antiarrítmicos (por ejemplo, sulfato de magnesio) fueron inefectivos en resolver la arritmia y para prevenir otros episodios de Torsades de pointes. La cardioversión eléctrica, el uso de marcapasos y la infusión continua de isoproterenol, han sido reportados como útiles para el manejo de la prolongación del QTc en casos de sobredosis.

SNC: las sobredosis de loperamida que no tengan efectos cardíacos deben ser tratadas como las sobredosis de opioides. La Naloxona puede revertir la toxicidad relacionada con los opiáceos, incluyendo la toxicidad sobre el SNC y la depresión respiratoria y la hipotensión.

En adultos y niños, la naloxona puede ser administrada por vía endovenosa. Pueden ser necesarias de naloxona por diversas vías (intranasal, intramuscular, intraósea o subcutánea) pueden ser necesarias si no está disponible la vía endovenosa. Si el grado deseado de contrarrestar la toxicidad opioide no se logra y no se ve mejoría, puede repetirse la naloxona en intervalos de 2 a 3 minutos. Si no hay respuesta en los efectos mediados por opioides luego de administrada la naloxona, debe repensarse el diagnóstico de toxicidad inducida por opioides.

En aquellos pacientes que han respondido, deben monitorearse de manera cercana los signos vitales, neurológicos y cardiopulmonares para detectar recurrencia de síntomas de sobredosis por lo menos durante 24 horas luego de la última dosis de naloxona, debido a la prolongada retención intestinal de la loperamida y a la breve duración de acción (1 a 3 horas) de la naloxona. Pacientes con depresión del

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
DIRECTORA TÉCNICA - APODERADA
MN:14025 MP:20337

IF-2019-38501597-APN-DGA#ANMAT

SNC o respiratoria severa, y aquellos que requieren múltiples dosis de naloxona para revertir los síntomas, deben ser hospitalizados y pueden requerir cuidados intensivos.

La administración de carbón activado luego de la ingestión de Loperamida puede reducir hasta 9 veces la cantidad de droga absorbida que pasa a circulación sistémica. Si se produce vómito espontáneo, deberían administrarse 100 g de carbón activado tan pronto como puedan retener líquidos. Si no se produce vómito, se deberá realizar un lavado gástrico seguido por la administración de 100 g de carbón activado a través del tubo gástrico.

El paciente debe ser mantenido bajo vigilancia médica durante al menos 48 horas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Presentaciones

Envases conteniendo 10 y 50 comprimidos.

Modo de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en lugar seco y en su envase original.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 35.169

Dirección técnica: Farm. Valeria Mauro.

EUROFARMA ARGENTINA S.A

Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (54-11) 4003-6400.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°

Rev. 09/2018 (Imo)

EUROFARMA ARGENTINA S.A.
FARM. VALERIA MAURO
DIRECTORA TÉCNICA - APODERADA
MIN. 14825 MP:20337

F-2019-38501597-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-37521113 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.08 15:19:22 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.08 15:19:25 -03'00'