

102/CNFV/DFV/DNFD

24 de agosto de 2016

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

LOPERAMIDA: FDA ADVIERTE SOBRE PROBLEMAS CARDÍACOS GRAVES CON DOSIS ALTAS, INCLUYENDO EL ABUSO Y EL MAL USO DEL ANTIDIARREICO LOPERAMIDA.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La loperamida es un opioide y derivado sintético de la piperidina, activo por vía oral indicado para el tratamiento de la diarrea aguda y crónica asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino. También es utilizado para reducir el volumen de las descargas de las ileostomías. La eficacia de la loperamida es similar a la del difenoxilato, con el que está químicamente emparentado, pero es menos potente como inductora de abuso.

La loperamida interfiere con la peristalsis mediante una acción directa sobre los músculos circulares e intestinales reduciendo su motilidad, y también actúa reduciendo la secreción de fluidos y de electrolitos y aumentando la absorción de agua. Al aumentar el tiempo de tránsito y reducir la pérdida de líquidos, la loperamida aumenta la consistencia de las heces y reduce el volumen fecal. Aunque está químicamente emparentada con los opioides, no tiene efectos analgésicos ni siquiera a dosis elevadas y no se ha observado tolerancia a los efectos anti diarreicos de este principio activo.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) esta advirtiendo que tomando altas dosis que la recomendada del medicamento antidiarreico de venta libre, over-the-counter (OTC), loperamida, incluyendo a través del abuso o mal uso de este medicamento, puede causar serios problemas cardiacos que pueden conducir a la muerte. El riesgo de este serio problema cardiaco, incluyendo ritmos anormales cardiacos, se puede incrementar cuando altas dosis de loperamida se están tomando varios tipos de medicamentos que interactúen con este fármaco.

La mayoría de los problemas cardiacos graves reportados ocurrieron en individuos quienes estaban haciendo mal uso intencional y abuso de altas dosis de loperamida en el intento de automedicarse los efectos de abstinencia de opiáceos o para lograr un sentimiento de euforia. La FDA continuará evaluando este problema de seguridad y determinará las acciones necesarias.

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes que al utilizar dosis mas altas que la recomendada de loperamida, puede resultar en un serio evento adverso cardiaco incluyendo prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes u otras arritmias ventriculares, sincope y

paros cardiacos. En los casos de abuso, los individuos a menudo utilizaron otros fármacos juntos con loperamida en el intento de incrementar su absorción y penetración a través de la barrera hematoencefálica, inhibiendo el metabolismo de la loperamida, y potenciar sus efectos eufóricos. Si se sospecha de toxicidad de loperamida, discontinuar prontamente y empezar una terapia si es necesaria. Si se sospecha de ingestión de loperamida, medir los niveles de sangre, que puede requerir pruebas específicas. Para algunos casos de Torsades de Pointes en la que es ineficaz, puede ser necesario el tratamiento farmacológico de estimulación eléctrica o cardioversión.

La loperamida se aprobó para el control de los síntomas de la diarrea, incluyendo la diarrea de viajero, la dosis máxima aprobada para adulto es de 8 mg por día utilizándose como medicamento OTC, y de 16 mg por día, si es por medio de una prescripción medica.

En los 39 años que tiene Loperamida de ser aprobada (1979), hasta el 2015 la FDA ha recibido reportes de 48 casos de problemas cardiacos graves relacionados a este fármaco. Este número incluye sólo los informes presentados a la FDA, por lo que hay casos probables adicionales sobre los que no estén registrados. Treinta y uno de estos casos resultaron en hospitalización, y diez pacientes murieron. Más de la mitad de los 48 casos fueron reportados en el 2010. Estos problemas cardiacos ocurrieron mayormente en pacientes que estaban tomando dosis más altas que las recomendadas. En otros casos, pacientes que estaban tomando la dosis recomendada de loperamida, pero también estaban tomando medicamentos que interactuaban con este fármaco, provocando un incremento en los niveles de loperamida. Adicionalmente se reportaron casos adicionales de problemas cardiacos graves asociados con el uso de loperamida en la literatura médica. Los casos reportados a la FDA y en la literatura médica indicaron que individuos están tomando altas dosis significativas de loperamida en situaciones tanto por el mal uso y el abuso, a menudo tratando de lograr la euforia o automedicándose para contrarrestar la abstinencia de opiáceos. Ellos también estaban combinando la loperamida con medicamentos que interactúan directamente con la intención de aumentar sus efectos.

Situación en Panamá:

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados seis productos con el principio activo loperamida (ver tabla No.1).

Tabla No.1		
Nombre Comercial	Registro Sanitario	Fabricante
Roko 2 mg cápsulas	78630 Exp:15/07/2016	Cipla LTD De India
Coliper 2 mg comprimidos	R2-53652 Exp:04/05/2017	Mintlab CO, S.A De Chile
Lomotil 2 mg tabletas	85009 Exp:26/08/2018	Janssen Cilag, S.A De C.v De México, titular: Johnson & Johnson Guatemala S.A De Guatemala
Imodium 2 mg grageas	R3-45922 Exp:24/01/2018	Jansen-Cilag, S.A De C.V de México
Alka-AD 2 mg tabletas	R2-57983 Exp:03/04/2019	Bayer, S.A De Guatemala
Loperam 2 mg tabletas	R3-45552 Exp:03/06/2020	Laboratorios Farmaceuticos S.A (LAFSA) de Panamá

Fuente: Base de Registro Sanitario [Consultada 07/07/2016]

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia no se tiene registro de sospechas de reacciones adversas como de notas de seguridad de medicamentos del producto loperamida; sin embargo mantendremos un seguimiento al anuncio de seguridad realizado por la FDA sobre el riesgo de problemas cardiacos graves con dosis altas de este medicamento.

Acciones a Ejecutar por Parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:

- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para Pacientes:

- ❖ Al tomar dosis mayor a la recomendada del medicamento antidiarreico loperamida, puede conducir a problemas cardíacos graves, incluyendo ritmos anormales del corazón y la muerte. No utilizar más de la dosis de loperamida que aparece en la etiqueta o lo recetado por su profesional de la salud.
- ❖ Siempre informe a sus profesionales de la salud acerca de todos los medicamentos que está tomando, incluyendo medicamentos de libre venta como vitaminas u otros suplementos.
- ❖ Busque atención médica de inmediato si usted o alguien que tome este medicamento experimente cualquiera de los siguientes síntomas: desmayo; latido del corazón rápido o ritmo cardíaco irregular; o falta de respuesta, lo que significa que no se puede despertar a la persona o la persona no contesta o reaccionar con normalidad.
- ❖ Deje de tomar loperamida y contacte con su profesional de la salud si la diarrea dura más de 2 días, si sus síntomas empeoran, o se obtiene hinchazón abdominal o abultamiento.
- ❖ No utilizar loperamida en niños menores de dos años.

Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:

- ❖ Dosis superiores a las recomendadas de loperamida puede causar eventos cardíacos graves, incluyendo prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes, otras arritmias ventriculares, paro cardíaco, síncope y la muerte.
- ❖ Considerar loperamida como una posible causa de estos eventos cardíacos inexplicables. En algunos casos reportados, estos eventos no se atribuyeron a la loperamida, resultando en un tratamiento ineficaz y / o retardado.
- ❖ En varios casos, individuos utilizaron fármacos concomitantes para aumentar la absorción gastrointestinal, disminuyendo el metabolismo de la loperamida, e incrementando la penetración de la barrera hematoencefálica. Estos fármacos incluyen los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo: itraconazol, claritromicina, omeprazol), inhibidores de CYP2C8 (por ejemplo el gemfibrozil) y los inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo quinidina).
- ❖ Revisar los medicamentos que potencialmente pueden interactuar con loperamida, ya que el abuso de este medicamento, mas el uso concomitante de fármacos que inhiben CYP3A4, CYP2C8, y/o la glicoproteína-P que puede incrementar el riesgo de eventos cardíacos graves.
- ❖ La loperamida es un derivado opioide que tiene relativamente baja absorción gastrointestinal y pobre penetración de la barrera hematoencefálica. En dosis aprobada, loperamida tiene relativamente una vida media larga de 9 a 13 horas. A dosis de 16 mg o más, la vida media ha sido encontrada tan alta hasta 41 horas.
- ❖ Prescribir con precaución loperamida en pacientes que están predispuestos a la prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes, y otras arritmias graves o que se encuentran con medicamentos que inhiben el metabolismo y el transporte de la loperamida(ejemplo inhibidores de CYP3A4, CYP2C8 o glicoproteínas-P). Fármacos

concomitantes pueden actuar de forma sinérgica para aumentar las concentraciones de loperamida mediante el bloqueo de más de una vía de eliminación de loperamida.

- ❖ Aconsejar a los pacientes acerca de riesgos cardíacos de la loperamida y hablarle de no utilizar más de la dosis recomendada.
- ❖ Loperamida no esta recomendada en niños menores de 2 años.

Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Puede contactarnos al teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] < <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyalertsforHumanMedicalProducts/ucm505303.htm>
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 07/07/2016].
3. Monografía del principio activo clorhidrato de loperamida; que reposa en el expediente del producto Imodium® 2 mg, con Registro Sanitario No R3-45922. Información de 16 de diciembre de 2010. [consultada: 25/07/2016]

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

-----última línea-----

FN

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa