ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОПЕРАМІД

(Loperamide)

Склад:

діюча речовина: лопераміду гідрохлорид;

1 таблетка містить лопераміду гідрохлориду у перерахуванні на 100 % речовину – 2 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з плоскою поверхнею, з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що пригнічують перистальтику.

Код АТХ A07D A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лопераміду гідрохлорид зв’язується з опіатними рецепторами кишкової стінки, внаслідок чого пригнічується вивільнення ацетилхоліну та простагландинів. У такий спосіб лоперамід уповільнює пропульсивну перистальтику кишечнику, а також збільшує час проходження кишкового вмісту через травний тракт та здатність стінки кишечнику до абсорбції рідини.

Лопераміду гідрохлорид підвищує тонус анального сфінктера, знижуючи тим самим нетримання калових мас та позиви до дефекації.

Фармакокінетика.

Абсорбція: більша частина лопераміду, прийнятого внутрішньо, абсорбується з кишечнику, але в результаті інтенсивного метаболізму першого проходження системна біодоступність становить приблизно лише 0,3 %.

Розподіл: є дані щодо високої афінності лопераміду відносно стінки кишечнику з переважним зв'язуванням з рецепторами поздовжнього шару м'язової оболонки у щурів. Зв'язування лопераміду з білками становить 95 %, головним чином з альбуміном. Є дані, що лоперамід є субстратом Р-глікопротеїну.

Метаболізм: лоперамід майже повністю екстрагується печінкою, де він переважно метаболізується, кон’югується та екскретується з жовчю. Окисне N-деметилування є основним метаболічним шляхом лопераміду, цей процес опосередкований головним чином ізоформами CYP3A4 та CYP2C8. Внаслідок цього дуже інтенсивного ефекту першого проходження через печінку концентрації незміненого лікарського засобу в плазмі крові залишаються дуже низькими.

Елімінація: період напіввиведення лопераміду у людей становить приблизно 11 годин з діапазоном 9-14 годин. Екскреція незміненого лопераміду та його метаболітів відбувається в основному з калом.

Популяція пацієнтів дитячого віку: інформація щодо фармакокінетичних параметрів у пацієнтів дитячого віку відсутня. Очікується, що фармакокінетична поведінка лопераміду та взаємодії лікарських засобів з лоперамідом будуть аналогічні тим, що спостерігаються у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років.

Симптоматичне лікування гострих епізодів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, у дорослих віком від 18 років після встановлення первинного діагнозу лікарем.

Протипоказання.

Лоперамід протипоказаний:

- пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до лопераміду гідрохлориду або до будь-якого з компонентів препарату;

- дітям віком до 12 років;

- пацієнтам з гострою дизентерією, що характеризується наявністю крові у випорожненнях та підвищеною температурою тіла;

- пацієнтам з гострим виразковим колітом або псевдомембранозним колітом, пов’язаним із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії;

- пацієнтам з бактеріальним ентероколітом, спричиненим мікроорганізмами родин *Salmonella*, *Shigella* та *Campylobacter*.

Лоперамід взагалі не слід застосовувати, якщо треба уникнути пригнічення перистальтики через можливий ризик виникнення значних ускладнень, включаючи кишкову непрохідність,

мегаколон та токсичний мегаколон.

Необхідно негайно припинити прийом препарату, якщо розвивається запор, здуття живота або кишкова непрохідність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Є дані про випадки взаємодії лопераміду з лікарськими препаратами, що мають подібні фармакологічні властивості. Лікарські препарати, що чинять пригнічувальну дію на центральну нервову систему, не слід застосовувати одночасно з прийомом лопераміду дітям.

Є дані, що лоперамід є субстратом Р-глікопротеїну. Одночасне призначення лопераміду (в дозі 16 мг) разом з інгібіторами Р-глікопротеїну (хінідин, ритонавір) призводило до підвищення рівня лопераміду у плазмі крові в 2-3 рази. Клінічна значущість зазначеної фармакокінетичної взаємодії при застосуванні лопераміду в рекомендованих дозах невідома.

Одночасне застосування лопераміду (4 мг одноразово) та ітраконазолу, інгібітору CYP3A4 та Р-глікопротеїну призводило до 3-4-разового збільшення концентрацій лопераміду в плазмі крові. Інгібітор CYP2C8 гемфіброзил підвищує вміст лопераміду приблизно в 2 рази. Комбіноване застосування ітраконазолу та гемфіброзилу призводить до 4-кратного збільшення максимального вмісту лопераміду в плазмі крові та 13-кратного збільшення загальної експозиції у плазмі крові. Це підвищення не було пов'язане з впливом на центральну нервову систему (ЦНС), що визначався за допомогою психомоторних тестів (тобто суб'єктивна сонливість та тест на заміну цифрових символів).

Одночасне застосування лопераміду (16 мг одноразово) та кетоконазолу, інгібітору CYP3A4 і Р-глікопротеїну, призводило до 5-кратного підвищення концентрації лопераміду у плазмі крові. Це підвищення не було пов'язане зі збільшенням фармакодинамічних ефектів, що визначалося за допомогою пупілометрії.

Супутнє лікування десмопресином для перорального застосування призводило до трикратного підвищення концентрації десмопресину в плазмі крові, вірогідно, внаслідок більш повільної моторики шлунково-кишкового тракту.

Очікується, що лікарські засоби з аналогічними фармакологічними властивостями можуть посилювати дію лопераміду, а лікарські засоби, які прискорюють проходження їжі у шлунково-кишковому тракті, можуть знижувати його дію.

Особливості застосування.

Лікування діареї носить симптоматичний характер. Якщо можна визначити етіологію захворювання (або зазначено, що потрібно це зробити), то у разі можливості слід проводити специфічне лікування.

У хворих з діареєю, особливо у дітей, ослаблених пацієнтів, людей літнього віку може виникнути дегідратація та дисбаланс електролітів. У таких випадках найважливішим заходом є застосування замісної терапії для поповнення рідини та електролітів.

Застосування препарату не замінює введення відповідної кількості рідини та відновлення

електролітів.

Оскільки стійка діарея може свідчити про потенційно більш серйозні стани, лікарський засіб не слід застосовувати тривалий час, поки причина діареї не буде з’ясована.

При гострій діареї, коли не спостерігається клінічне поліпшення протягом 48 годин, застосування лоперамiду гідрохлориду слід припинити і звернутися до лікаря.

Пацієнтам із синдромом набутого імунодефіциту, які приймають лоперамід при діареї, необхідно негайно припинити лікування при появі перших ознак здуття живота. Є дані про випадки кишкової непрохідності з підвищеним ризиком появи токсичного мегаколону у пацієнтів, хворих на СНІД, з інфекційними колітами як вірусного, так і бактеріального походження, при лікуванні лоперамідом.

Зловживання лоперамідом або неправильне його застосування як опіоїдного замінника було описано у осіб із опіоїдною залежністю.

Хоча фармакокінетичні дані для пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні, таким пацієнтам лоперамід слід застосовувати з обережністю через уповільнення метаболізму першого проходження. Цей лікарський засіб необхідно з обережністю призначати хворим з порушенням функції печінки, оскільки він може призвести до відносного передозування, що може спричинити токсичне ураження ЦНС.

Лікарські препарати, що подовжують час проходження, можуть призвести до розвитку токсичного мегаколону у пацієнтів цієї групи.

Зважаючи на швидкий метаболізм лопераміду, а також на виведення лопераміду та його метаболітів з фекаліями, зазвичай не потрібно коригувати дозу препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Оскільки препарат містить лактозу, його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Для лопераміду не характерні виражені кардіологічні ускладнення в межах діапазону терапевтичних концентрацій. Але при суттєвому перевищенні цих значень (до 47 разів) лоперамід демонструє кардіологічні ускладнення: пригнічення калієвого (hERG) та натрієвого потоків і аритмії на тваринних моделях *in vivo* та *in vitro.*

У зв’язку з передозуванням були зареєстровані серцеві порушення, включаючи подовження інтервалу QT та комплексу QRS, піруетна тахикардія *(torsade de pointes)*. Повідомлялося також про летальні випадки (див. розділ «Передозування»). Передозування може проявити наявний синдром Бругада. Пацієнти не повинні перевищувати рекомендовану дозу та/або рекомендовану тривалість лікування.

Якщо препарат приймати для контролю нападів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, що був попередньо діагностований лікарем, і клінічного покращення не спостерігається протягом 48 годин, потрібно припинити застосування лопераміду гідрохлориду і звернутися до лікаря. Також слід звернутися до лікаря, якщо характер симптомів змінився або повторювані напади діареї тривають більше 2 тижнів.

Для лікування гострих нападів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, лоперамід слід приймати, лише якщо лікар попередньо діагностував це захворювання.

У зазначених нижче випадках препарат не слід застосовувати без попередньої консультації з лікарем, навіть якщо відомо, що у пацієнта синдром подразненого кишечнику (СПК):

- вік пацієнта від 40 років і з моменту останнього нападу СПК минув деякий час;
- вік пацієнта від 40 років і цього разу симптоми СПК відрізняються;
- нещодавня кровотеча з кишечнику;
- тяжкий запор;
- нудота або блювання;
- втрата апетиту або зменшення маси тіла;
- утруднене або болісне сечовипускання;
- пропасниця;
- нещодавня подорож за кордон.

У випадку виникнення нових симптомів, погіршення або якщо клінічний стан не покращився протягом двох тижнів, слід звернутися до лікаря.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не рекомендується приймати цей лікарський засіб у період вагітності. У зв'язку з цим вагітним жінкам і жінкам, які годують дитину груддю, слід порекомендувати звернутися до свого лікаря для одержання відповідного лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Можливе виникнення підвищення стомлюваності, запаморочення або сонливості при синдромі діареї під час застосування лопераміду гідрохлориду. Тому рекомендується з обережністю приймати цей препарат при керуванні автомобілем або роботі з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лоперамід не призначений для початкової терапії серйозної діареї, що супроводжується зниженням рівнів рідини та електролітів. Зокрема у дітей цю втрату бажано компенсувати завдяки призначенню замісної терапії парентерально або перорально.

Таблетки слід приймати не розжовуючи, запиваючи водою.

Симптоматичне лікування гострої діареї у дорослих та дітей віком від 12 років

Початкова доза – 2 таблетки (4 мг), у подальшому 1 таблетка (2 мг) після кожного наступного

рідкого випорожнення. Звичайна доза становить 3-4 таблетки (6–8 мг) на добу. Максимальна добова доза при гострій діареї не повинна перевищувати 6 таблеток (12 мг).

Симптоматичне лікування гострих нападів діареї, зумовленої синдромом подразненого кишечнику, у дорослих віком від 18 років після встановлення первинного діагнозу лікарем

Початкова доза становить дві таблетки (4 мг); у подальшому приймати по 1 таблетці (2 мг) після кожного випадку рідких випорожнень або згідно з попередніми рекомендаціями лікаря. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 6 таблеток (12 мг).

При гострій діареї, якщо протягом 48 годин не спостерігається клінічного поліпшення, прийом лоперамід слід припинити.

Застосування для лікування хворих літнього віку

Не потрібна корекція дози для пацієнтів літнього віку.

При порушеннях функції нирок

Не потрібна корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок.

При порушеннях функції печінки

Хоча фармакокінетичні дані про дію препарату у пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні, таким пацієнтам потрібно призначати лоперамід з обережністю через уповільнення у них метаболізму першого проходження (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Діти.

Препарат застосовувати дітям від 12 років для симптоматичного лікування гострої діареї.

Передозування.

Симптоми.

У випадку передозування (включаючи відносне передозування внаслідок порушення функції печінки) може виникати пригнічення центральної нервової системи (ступор, порушення координації, сонливість, міоз, м’язовий гіпертонус, пригнічення дихання), затримка сечі та комплекс симптомів, подібних до кишкової непрохідності.

Діти та пацієнти з порушенням функції печінки можуть бути більш чутливими до впливу на центральну нервову систему.

У осіб, що перевищили дози лоперамід, спостерігалися серцеві порушення, такі як подовження інтервалу QT та комплексу QRS, піруетна тахикардія *(torsade de pointes)*, інші серйозні шлуночкові аритмії, зупинка серця та непритомність.

У осіб, які свідомо вживали вищі дози лоперамід (повідомлялось про дози від 40 до 792 мг на

добу), спостерігались зупинка серця, синкопе. Також були зафіксовані летальні випадки. Передозування може проявити наявний синдром Бругада.

Лікування.

У випадку передозування пацієнту слід негайно звернутися до лікаря. У разі передозування слід починати моніторинг ЕКГ. Якщо з'являються симптоми передозування, як антидот можна застосовувати налоксон. Оскільки тривалість дії лопераміду більша, ніж у налоксону (1-3 години), може знадобитися повторне призначення налоксону. Для виявлення можливого пригнічення центральної нервової системи хворий має перебувати під ретельним наглядом не менше 48 годин.

Побічні реакції.

Дорослі та діти віком від 12 років

Побічні реакції у пацієнтів з гострою діареєю, що виникали з частотою від 1 %, про які повідомлялося у дослідженнях з безпеки лопераміду гідрохлориду:

З боку нервової системи: головний біль.

З боку травного тракту: запор, здуття живота, нудота.

Побічні ефекти, що виникали з частотою менше 1 % у дослідженнях з безпеки лопераміду гідрохлориду:

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку травного тракту: сухість у роті, метеоризм, біль та дискомфорт у животі, блювання, біль у верхній частині живота, диспепсія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання.

Постмаркетинговий досвід застосування лопераміду гідрохлориду

Спостерігалися наступні побічні ефекти, які за частотою виникнення поділяються наступним чином:

Дуже часто (≥ 1/10);
Часто (≥ 1/100, < 1/10);
Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100);
Рідко (≥ 1/10000, < 1/1000);
Дуже рідко (< 1/10000), включаючи окремі повідомлення.

З боку імунної системи: дуже рідко – реакції підвищеної чутливості, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок) та анафілактоїдні реакції.

З боку нервової системи: дуже рідко – порушення координації, втрата свідомості, пригнічення свідомості, гіпертонус, сонливість, ступор.

З боку органів зору: дуже рідко – міоз.

З боку травного тракту: дуже рідко – кишкова непрохідність (включаючи паралітичну кишкову непрохідність), мегаколон (включаючи токсичний мегаколон), частота невідома – гострий панкреатит.

З боку шкіри та її придатків: дуже рідко – ангіоневротичний набряк, бульозні висипання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, мультиформну еритему та токсичний епідермальний некроліз, кропив'янку та свербіж.

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – затримка сечі.

Загальні розлади: дуже рідко – підвищена втомлюваність.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

ТОВ «МАРІФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Вул. Мінарікова, 8, Марібор, 2000, Словенія.