НД РБ

06476-2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «30» 09. 2021 № 1192

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)

ЛОПЕРАМИДА ГИДРОХЛОРИД

Торговое название: Лоперамида гидрохлорид.

Международное непатентованное наименование: Loperamide.

Форма выпуска: капсулы 2 мг.

Описание: капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами белого цвета. Содержимое капсул – гранулят белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав: одна капсула содержит: *действующего вещества* – лоперамида гидрохлорида – 2 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, кукурузный крахмал, магния стеарат.

Состав капсулы: желатин, метилпарагидроксибензоат Е 218, пропилпарагидроксибензоат Е 216, титана диоксид Е 171.

Фармакотерапевтическая группа: противодиарейные средства, кишечные противовоспалительные/противоинфекционные средства. Средства, снижающие перистальтику ЖКТ.

Код АТХ: A07DA03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лоперамид является агонистом периферических опиоидных рецепторов. Его антагонистом является налоксон. Лоперамид подавляет высвобождение

НД РБ
06476-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ацетилхолина и простагландинов, уменьшает пропульсивную перистальтику, увеличивает время прохождения содержимого по кишечнику, а также способность стенки кишечника к абсорбции жидкости. Лоперамид является высокоспецифичным для стенок кишечника, достигает системной циркуляции в ограниченном объеме и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Порог центрального действия намного превышает дозу, которая проявляет максимальный эффект в отношении диареи. Лоперамид повышает тонус анального сфинктера, способствуя уменьшению недержания каловых масс и позывов к дефекации.

Доклинические данные по безопасности

В ходе проведения доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* не было отмечено значимого электрофизиологического влияния лоперамида на сердце при концентрации лоперамида в пределах терапевтического диапазона, а также при его значительном увеличении (до 47 раз). Однако, при чрезмерно высоких концентрациях, связанных с передозировкой (см. раздел «Меры предосторожности»), лоперамид оказывает электрофизиологическое действие на сердце, вызывая блокаду калиевых (*hERG*) и натриевых каналов, и аритмию.

Фармакокинетика

Всасывание

Большая часть лоперамида всасывается в кишечнике, но в связи с высокой степенью метаболизма при первом прохождении через печень системная биодоступность составляет около 0,3 %.

Распределение

Результаты исследований по распределению лоперамида у крыс демонстрируют высокую аффинность относительно стенки кишечника с преимущественным связыванием с рецепторами продольного мышечного слоя. Доклинические данные показали, что лоперамид является субстратом Р-гликопротеина.

Связывание с белками плазмы (в основном с альбумином) – 95 %. Лоперамид практически не проникает через ГЭБ.

НД РБ
06476-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Метаболизм

Лоперамид почти полностью экстрагируется печенью, где он метаболизируется путем конъюгирования, а затем экскретируется с желчью. Основной метаболический путь – окислительное N-деметилирование, опосредованное главным образом CYP3A4 и CYP2C8. Вследствие очень интенсивного эффекта первого прохождения концентрация лоперамида в плазме остается очень низкой.

Выведение

Период полувыведения – 9-14 ч (в среднем – 11 ч). Экскреция неизмененного лоперамида и его метаболитов происходит в основном с калом.

Популяция пациентов детского возраста: фармакокинетические исследования в популяции пациентов детского возраста не проводились. Ожидается, что фармакокинетические характеристики лоперамида и взаимодействие лекарственных средств с лоперамидом будут аналогичны тем, которые отмечаются у взрослых.

Показания к применению

Симптоматическое лечение острой диареи.

Симптоматическое лечение хронической диареи различной этиологии.

Лечение диареи путешественников. Продолжительность лечения составляет 2 дня. Тем не менее, в случае лихорадки или при наличии примеси крови в стуле, рекомендуется приостановить прием лекарственного средства до выявления возбудителя заболевания.

Противопоказания

- острая дизентерия, характеризующаяся высокой температурой и появлением примеси в крови в стуле;
- бактериальный энтероколит, вызванный инвазивными микроорганизмами (в т.ч. *Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp.*);
- кишечная непроходимость (в т.ч. при необходимости избегать подавления перистальтики);
- дивертикулез;

НД РБ
06476-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- острый язвенный колит;

- псевдомембранозный энтероколит (диарея, вызванная приемом антибиотиков);

- I триместр беременности;

- период лактации (грудное вскармливание);

- детский возраст до 6 лет;

- повышенная чувствительность к лоперамиду и/или другим компонентам лекарственного средства.

Не применять в случаях, когда необходимо избегать угнетения перистальтики, поскольку имеется риск возникновения тяжелых последствий, включая кишечную непроходимость, мегаколон или токсический мегаколон. Если развивается запор, вздутие живота или кишечная непроходимость, прием лоперамида гидрохлорида немедленно прекращают.

С осторожностью следует назначать лекарственное средство при печеночной недостаточности.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, запивая водой.

При острой диарее взрослым и пациентам пожилого возраста назначают в начальной дозе 4 мг (2 капсулы); в дальнейшем – по 2 мг (1 капсула) после каждого акта дефекации в случае жидкого стула.

При хронической диарее взрослым и пациентам пожилого возраста назначают в начальной дозе 4 мг/сут (2 капсулы). Далее дозу корректируют таким образом, чтобы частота стула составляла 1-2 раза/сут, что обычно достигается при поддерживающей дозе 2-12 мг/сут (1-6 капсул).

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Несмотря на отсутствие данных о фармакокинетике у пациентов с

НД РБ
0647Б-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Лекарственное средство для лечения таких
Республики Беларусь

нарушениями функции печени, лекарственное средство для лечения таких пациентов применяют с осторожностью из-за снижения у них пресистемного метаболизма лоперамида гидрохлорида (см. раздел «Меры предосторожности»).

Если через 48 часов после начала терапии острой диареи не наступило клинического улучшения, прием лекарственного средства прекращают.

При наличии диареи следует помнить, что важным компонентом лечения является восполнение жидкости и электролитов, особенно у детей.

Максимальная суточная доза при острой и хронической диарее у взрослых – 16 мг (8 капсул).

При появлении нормального стула или при отсутствии стула более 12 ч лекарственное средство отменяют.

Дети

Дети и подростки от 6 до 17 лет

В начале лечения острой диареи и после каждого появления жидкого стула принимают 2 мг лоперамида гидрохлорида, что соответствует 1 капсуле.

Для лечения хронической диареи доза составляет 2 мг лоперамида гидрохлорида в сутки, что соответствует 1 капсуле.

Максимальная доза для лечения острой и хронической диареи у детей рассчитывается по массе тела (6 мг/20 кг = 3 капсулы/20 кг), но она не должна превышать 16 мг лоперамида гидрохлорида в сутки, что соответствует 8 капсулам.

Дети младше 6 лет

Данное лекарственное средство не может быть назначено детям до 6 лет из-за высокого содержания действующего вещества и особенностей лекарственной формы.

Побочное действие

Нижеперечисленные нежелательные эффекты классифицировали следующим образом, очень частые (≥ 10 %), частые (≥1 % и <10 %), нечастые (≥0,1 % и <1 %), редкие (≥0,01 % и <0,1 %) и очень редкие (<0,01 %), включая

НД РБ
06476-2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

единичные случаи.

Класс органов и систем	Показания		
	Острая диарея	**Хроническая диарея**	**Острая и хроническая диарея, а также опыт применения после выхода лекарственного средства на рынок**
Нарушения со стороны иммунной системы Реакции гиперчувствительности[a] Анафилактические реакции (включая анафилактический шок)[a] Анафилактические реакции[a]			Редко
Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Головокружение Сонливость[a] Потеря сознания[a], ступор[a], угнетённый уровень сознания[a], повышенный мышечный тонус[a], нарушения координации[a]	Часто Нечасто	Нечасто Часто	Часто Часто Нечасто Редко
Нарушения со стороны органов зрения Миоз[a]			Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Запор, тошнота, метеоризм Боль в животе, дискомфорт в животе, сухость во рту Боль в верхних отделах живота, рвота Диспепсия Кишечная непроходимость[a] (включая паралитический илеус), мегаколон[a], (включая токсический мегаколон[b]), глоссалгия[a] Вздутие живота	Часто Нечасто Нечасто	Часто Нечасто Нечасто	Часто Нечасто Нечасто Нечасто Редко Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Сыпь Буллезная сыпь[a] (включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и многоформную эритему), ангионевротический отёк[a], крапивница[a], зуд[a]	Нечасто		Нечасто Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Задержка мочи[a]			Редко

НД РБ
06476-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Общие расстройства и нарушения в месте введения Утомляемость[a]			Редко

a: Включение данного термина основано на сообщениях, полученных после выхода лоперамида гидрохлорида на рынок. Поскольку при определении частоты данных побочных реакций не представляется возможным провести дифференцирование между острой и хронической диареей, а также между взрослыми и детьми, частота реакций устанавливается на основании всех клинических исследований лоперамида гидрохлорида в сумме, включая исследования с участием детей в возрасте от 12 лет и старше (N=3683).
b: См. раздел «Меры предосторожности».

Меры предосторожности

В связи с содержанием лактозы лекарственное средство не рекомендуется пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Прием лекарственного средства необходимо немедленно прекратить, если развивается запор или вздутие живота.

Поскольку лечение диареи лоперамидом носит только симптоматический характер, наряду с этим необходимо, по возможности, применять этиотропные средства.

При диарее, особенно у детей, может возникать гиповолемия и снижение содержания электролитов. В таких случаях наиболее важной является заместительная терапия для восполнения жидкости и электролитов.

При острой диарее, если в течение 48 ч не наблюдается клинического улучшения, прием лоперамида следует прекратить и исключить инфекционный генез диареи.

Не применять при диарее с примесью крови в стуле и высокой температурой.

Пациентам со СПИДом следует немедленно прекратить лечение при первых признаках вздутия живота. В отдельных случаях у пациентов со СПИДом с инфекционными колитами как вирусной, так и бактериальной природы при лечении лоперамидом может развиться токсическое расширение толстой кишки.

При лечении пациентов с нарушениями функции почек нет

ЛЦ РБ
06476-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

необходимости уменьшать дозу лоперамида.

В период лечения рекомендуется соблюдение диеты и восполнение жидкости.

Были получены сообщения о нарушении сердечной деятельности, включая удлинение интервала QT и желудочковую тахикардию по типу «пируэт» (*torsades de pointes*) при приеме лоперамида в дозе, превышающей рекомендованную в инструкции по медицинскому применению, а также при неправильном применении или злоупотреблении (намеренном или непреднамеренном). В некоторых случаях сообщалось о летальном исходе (см. раздел «Передозировка»). Передозировка может проявить ранее не диагностированный синдром Бругада. Пациентам не следует превышать рекомендованную дозу препарата и длительность приема.

Применение у детей

Данное лекарственное средство не может быть назначено детям до 6 лет из-за высокого содержания действующего вещества и особенностей лекарственной формы.

Применение при нарушениях функции печени

Несмотря на отсутствие данных о фармакокинетике у пациентов с нарушениями функции печени, лекарственное средство для лечения таких пациентов применяют с осторожностью из-за снижения у них пресистемного метаболизма лоперамида гидрохлорида. При нарушении функции печени лекарственное средство применяют с осторожностью, поскольку существует возможность относительной передозировки, и, как следствие, возникновения токсических эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Применение при беременности и кормлении грудью

Лоперамид противопоказан в I триместре беременности.

Несмотря на отсутствие указаний на тератогенное или эмбриотоксическое действие, во II и III триместрах беременности лоперамид можно назначать только в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лоперамид в небольших количествах выделяется с грудным молоком,

НД РБ
06476 - 2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У детей необходимо избегать совместного применения с лекарственными средствами, обладающими угнетающим действием на ЦНС.

Согласно доклиническим данным лоперамид является субстратом Р-гликопротеина. Совместное применение лоперамида (в разовой дозе 16 мг) с хинидином или ритонавиром, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, вызывает 2-3-кратное повышение концентраций лоперамида в плазме крови. При применении лоперамида в рекомендуемых дозах клиническая значимость подобного фармакокинетического взаимодействия с ингибиторами Р-гликопротеина не установлена.

Одновременный прием лоперамида (в разовой дозе 4 мг) с итраконазолом, который является ингибитором фермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал 3-4-кратное возрастание концентраций лоперамида в плазме крови. В рамках того же исследования ингибитор CYP2C8 - гемфиброзил вызывал примерно 2-кратное увеличение концентрации лоперамида в плазме крови. Применение комбинации итраконазола и гемфиброзила увеличивало максимальные уровни лоперамида в плазме крови в 4 раза, а общую экспозицию в плазме крови – в 13 раз. Согласно результатам психомоторных тестов (т.е. теста субъективного чувства сонливости и теста замены цифровых символов) эти увеличения показателей не оказывали влияния на ЦНС.

Одновременный прием лоперамида (в разовой дозе 16 мг) с

НД РБ
06476-2020
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

кетоконазолом, который является ингибитором фермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывает 5-кратное возрастание концентраций лоперамида в плазме крови. Данное возрастание концентраций не сопровождалось усилением фармакодинамических эффектов лекарственного средства, согласно данным пупиллометрии.

Одновременный прием внутрь лоперамида и десмопрессина вызвал трехкратное возрастание концентрации десмопрессина в плазме крови, что, вероятно, обусловлено угнетением моторики желудочно-кишечного тракта.

Предполагается, что препараты со схожими фармакологическими свойствами могут усиливать эффекты лоперамида, а препараты, усиливающие моторику ЖКТ, могут ослаблять его эффект.

Передозировка

При применении лоперамида в дозе, превышающей рекомендованную, наблюдалось нарушение сердечной деятельности, включая удлинение интервала QT и желудочковую тахикардию по типу «пируэт» (*torsades de pointes*) и другие серьёзные желудочковые аритмии, остановку сердца, обмороки. В некоторых случаях сообщалось о летальном исходе. Передозировка может проявить ранее не диагностированный синдром Бругада.

Симптомы передозировки могут включать: угнетение ЦНС (ступор, нарушения координации движений, сонливость, сужение зрачков, миоз, мышечную гипертонию, угнетение дыхания), кишечную непроходимость (тошнота, рвота, боль в животе, запор), затруднённое мочеиспускание.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (не позже чем через 3 ч после приема лоперамида), при необходимости – искусственная вентиляция легких (ИВЛ), проведение симптоматической терапии. Антидот – налоксон. Т.к. продолжительность действия лоперамида больше, чем у налоксона (1 – 3 ч), может потребоваться повторное назначение последнего. Для выявления возможного угнетения ЦНС за состоянием пациента необходимо внимательно следить не менее 48 ч.

НД РБ

06476 - 2020

Упаковка

10 капсул в контурной ячейковой упаковке. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х1, №10х2).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Условия хранения

В оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре от 15 °С до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375(177)735612, 731156.