



## LOBRMIN CAPSULES

### Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

### 1. Thành phần công thức thuốc

#### Mỗi viên nang cứng chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Loperamid hydrochlorid BP 2 mg

*Thành phần tá dược:* Lactose, maize starch, sodium starch glycolate, magnesium stearate, purified talc, colloidal anhydrous silica, empty capsule shell.

*\*Thành phần vỏ nang:* Tartrazine, brilliant blue FCF, erythrosine, titanium dioxide, gelatin, purified water, sodium lauryl sulfate, methyl paraben, propyl paraben.

### 2. Dạng bào chế: Viên nang cứng.

**Mô tả đặc điểm thuốc:** Bột màu trắng đến trắng ngà đóng trong viên nang cỡ số 2 với nắp màu xám/ thân màu xanh lá.

### 3. Chỉ định

Điều trị triệu chứng của tiêu chảy cấp ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên.

Điều trị triệu chứng các đợt tiêu chảy cấp liên quan đến hội chứng ruột kích thích ở người lớn từ 18 tuổi trở lên theo chẩn đoán ban đầu của bác sĩ.

### 4. Liều dùng – Cách dùng

#### Liều dùng

#### Tiêu chảy cấp

*Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:*

Liều đầu uống hai viên (4 mg), tiếp theo uống một viên (2 mg) sau mỗi lần tiêu phân lỏng. Liều thông thường là 3-4 viên (6mg – 8 mg) mỗi ngày. Tổng liều dùng một ngày không nên vượt quá 6 viên (12 mg).

**Điều trị triệu chứng các đợt tiêu chảy cấp liên quan đến hội chứng ruột kích thích ở người lớn từ 18 tuổi trở lên**

Liều đầu uống hai viên (4 mg), tiếp theo uống 1 viên (2 mg) sau mỗi lần tiêu phân lỏng, hoặc theo lời khuyên trước đó của bác sĩ. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 6 viên (12 mg).

*Trẻ em:*

Loperamid hydrochlorid chống chỉ định ở trẻ em dưới 12 tuổi.

*Người cao tuổi:*

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi.

*Suy thận:*

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

*Suy gan:*

Mặc dù không có sẵn dữ liệu dược động học ở bệnh nhân suy gan, nên thận trọng khi dùng loperamid ở những bệnh nhân này vì giảm chuyển hóa lần đầu qua gan.

#### Cách dùng:



Dùng đường uống. Các viên nang nên được uống với nước.

## 5. Chống chỉ định

Thuốc chống chỉ định với các đối tượng:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Trẻ em dưới 12 tuổi.
- Bệnh nhân kiết lỵ cấp tính, đặc trưng bởi có máu trong phân và sốt cao.
- Bệnh nhân bị viêm loét đại tràng cấp tính.
- Bệnh nhân bị viêm ruột do vi khuẩn xâm lấn bao gồm *Salmonella*, *Shigella* và *Campylobacter*.
- Bệnh nhân bị viêm đại tràng giả mạc liên quan đến việc dùng kháng sinh phổ rộng.

Không được sử dụng loperamid hydrochlorid khi cần tránh sự ức chế nhu động ruột do nguy cơ gây ra các di chứng đáng kể bao gồm tắc ruột, phình đại tràng và phình đại tràng nhiễm độc. Phải dùng loperamid hydrochlorid ngay lập tức khi xuất hiện tắc ruột, táo bón hoặc chướng bụng.

## 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Điều trị tiêu chảy bằng loperamid chỉ là điều trị triệu chứng. Cần có biện pháp điều trị đặc hiệu phù hợp bất cứ khi nào có thể xác định được nguyên nhân gây tiêu chảy. Ưu tiên trong điều trị tiêu chảy cấp là ngăn ngừa hoặc hồi phục việc mất nước và các chất điện giải. Điều này đặc biệt quan trọng ở trẻ nhỏ và bệnh nhân ốm yếu và người cao tuổi bị tiêu chảy cấp. Sử dụng loperamid hydrochlorid không làm cản trở việc dùng các liệu pháp bù nước và điện giải thích hợp.

Do việc tiêu chảy kéo dài có thể là chỉ điểm cho các tình trạng bệnh lý tiềm ẩn nghiêm trọng hơn, không nên dùng loperamid hydrochlorid trong một thời gian dài cho đến khi tìm ra các nguyên nhân thật sự gây tiêu chảy.

Trong tiêu chảy cấp, nếu lâm sàng không cải thiện trong vòng 48 giờ, không nên dùng tiếp loperamid hydrochlorid và bệnh nhân nên tham khảo lời khuyên của bác sĩ.

Bệnh nhân mắc AIDS dùng loperamid hydrochlorid để điều trị tiêu chảy phải ngừng thuốc khi có những triệu chứng sớm nhất của căng chướng bụng. Đã ghi nhận vài trường hợp táo bón ở bệnh nhân AIDS có viêm đại tràng nhiễm khuẩn do virus và vi khuẩn được điều trị bằng loperamid hydrochlorid, có làm tăng nguy cơ gây phình đại tràng nhiễm độc.

Mặc dù không có sẵn dữ liệu dược động học ở bệnh nhân suy gan, nên sử dụng thận trọng thuốc ở những bệnh nhân này vì chuyển hóa thuốc lần đầu qua gan giảm, do đó có thể gây quá liều tương đối dẫn đến độc tính trên hệ thần kinh trung ương.

Do thuốc có chứa lactose, các bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này. Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc để kiểm soát các đợt tiêu chảy liên quan đến hội chứng ruột kích thích đã được chẩn đoán trước đó bởi bác sĩ, nên ngừng sử dụng loperamid hydrochlorid và tham khảo ý kiến bác sĩ khi không thấy cải thiện lâm sàng trong vòng 48 giờ. Bệnh nhân cũng nên quay lại gặp bác sĩ nếu các triệu chứng của họ thay đổi hoặc nếu các đợt tiêu chảy lặp đi lặp lại kéo dài hơn hai tuần.

Các biến cố tim bao gồm kéo dài khoảng QT và phức bộ QRS, xoắn đỉnh đã được báo cáo có liên quan đến quá liều. Một số trường hợp đã dẫn đến tử vong. Quá liều có thể làm lộ ra hội chứng Brugada sẵn có. Bệnh nhân không nên sử dụng vượt quá mức liều khuyến cáo và/hoặc khoảng thời gian điều trị khuyến cáo

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc. Lạm dụng và phụ thuộc loperamid đã được báo cáo. Loperamid là một opioid có sinh khả dụng thấp và khả năng qua hàng rào máu não hạn chế ở liều điều trị. Tuy nhiên, hội chứng nghiện được quan sát thấy như ở nhóm opioid.

*Cảnh báo đặc biệt trên tờ hướng dẫn sử dụng:*

Chỉ dùng loperamid để điều trị các đợt tiêu chảy cấp liên quan đến hội chứng ruột kích thích (IBS) nếu đã được bác sĩ chẩn đoán có hội chứng ruột kích thích trước đó.

Nếu bệnh nhân hiện tại có bất kỳ điều nào sau đây, không sử dụng thuốc mà không hỏi trước ý kiến của bác sĩ, ngay cả khi biết mình mắc hội chứng ruột kích thích:

- Nếu bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên và đã lâu kể từ lần cuối bị IBS.
- Nếu bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên và các triệu chứng của IBS lần này khác biệt.
- Nếu bệnh nhân gần đây đã xuất huyết trực tràng.
- Nếu bị táo bón nặng.
- Nếu cảm thấy ốm hoặc nôn mửa.
- Nếu chán ăn hoặc sụt cân.
- Nếu gặp khó khăn hoặc đau khi đi tiểu.
- Nếu đang sốt.
- Nếu đã đi du lịch nước ngoài gần đây.

Tham khảo ý kiến bác sĩ nếu phát triển các triệu chứng mới, nếu các triệu chứng trở nên trầm trọng hơn hoặc các triệu chứng không cải thiện sau hai tuần.

## **7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

### **Phụ nữ có thai**

Hiện dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng loperamid hydrochlorid ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Như một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng loperamid hydrochlorid trong suốt thai kỳ.

### **Phụ nữ cho con bú**

Không có ảnh hưởng nào đến trẻ sơ sinh/trẻ bú sữa mẹ được dự đoán vì mức độ phơi nhiễm toàn thân của loperamid ở phụ nữ cho con bú là không đáng kể. Loperamid có thể được kê toa tạm thời trong thời gian cho con bú nếu các biện pháp ăn kiêng cho tiêu chảy không đủ.

### **Khả năng sinh sản**

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của loperamid hydrochlorid lên khả năng sinh sản ở người. Kết quả nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào của loperamid hydrochlorid lên khả năng sinh sản ở liều điều trị.

## **8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Loperamid hydrochlorid có ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Có thể xảy ra mất ý thức, suy giảm mức độ ý thức, mệt mỏi, chóng mặt hoặc buồn ngủ khi điều trị tiêu chảy bằng loperamid hydrochlorid.

Vì thế, nên thận trọng dùng thuốc khi lái xe hay vận hành máy móc.

## **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

### **Tương tác**

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy loperamid là một chất nền P-glycoprotein. Hơn nữa, loperamid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP2C8. Sử dụng đồng thời loperamid (liều đơn

16mg) với quinidin, hay ritonavir, cả hai đều là thuốc ức chế P-glycoprotein dẫn đến kết quả là gia tăng 2-3 lần nồng độ loperamid trong huyết tương.

Kết quả của một nghiên cứu dược động học được công bố cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời loperamid với desmopressin đường uống có thể làm tăng gấp 3 lần nồng độ desmopressin trong huyết tương mặc dù không có tác dụng lâm sàng nào được báo cáo.

Các tương tác có thể xảy ra với các thuốc làm chậm nhu động ruột (ví dụ thuốc kháng cholinergic) vì tác dụng của loperamid có thể được tăng cường.

Sử dụng đồng thời loperamid (liều đơn 4mg) và itraconazol làm tăng 3-4 lần nồng độ loperamid trong huyết tương. Trong nghiên cứu tương tự với gemfibrozil, một thuốc ức chế CYP2C8 thì AUC của loperamid tăng khoảng 2 lần. Dùng kết hợp itraconazol và gemfibrozil với loperamid làm tăng 2 lần nồng độ đỉnh trong huyết tương của loperamid (C<sub>max</sub>) và tăng 13 lần AUC của loperamid. Sự gia tăng này không đi kèm các triệu chứng trên thân kinh trung ương có thể thăm dò được.

Sử dụng đồng thời loperamid (liều đơn 16 mg) và ketoconazol, một thuốc ức chế CYP3A4 và P-glycoprotein, dẫn tới làm tăng gấp 5 lần nồng độ loperamid trong huyết tương. Sự tăng nồng độ thuốc này không làm tăng tác dụng dược lực học khi đo bằng phép đo đồng từ.

Vẫn chưa biết mối liên quan lâm sàng của các tương tác dược động học này khi dùng loperamid ở liều khuyến cáo (2 mg, liều tối đa hàng ngày lên đến 12 mg).

Các thuốc có đặc tính dược lý tương tự được cho rằng có thể làm tăng tác dụng của loperamid và các thuốc làm tăng nhu động ruột có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

#### Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

### 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

#### Người lớn và trẻ em $\geq 12$ tuổi

Tính an toàn của loperamid hydrochlorid đã được đánh giá trên 2755 bệnh nhân người lớn và trẻ em  $\geq 12$  tuổi tham gia trong 26 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và không đối chứng của loperamid hydrochlorid trong điều trị tiêu chảy cấp tính.

Các phản ứng không mong muốn của thuốc thường gặp nhất được báo cáo (tần suất  $\geq 1\%$ ) trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị tiêu chảy cấp bằng loperamid hydrochlorid là táo bón (2,7%), đầy hơi (1,7%), đau đầu (1,2%) và buồn nôn (1,1%).

Bảng 1 - Liệt kê các phản ứng không mong muốn của thuốc đã được báo cáo khi sử dụng loperamid hydrochlorid từ các thử nghiệm lâm sàng (tiêu chảy cấp) hoặc trong báo cáo sau lưu hành.

Phân loại tần suất theo quy ước sau đây: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $<1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ , đến  $<1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $<1/10.000$ )

Bảng 1: Các phản ứng không mong muốn của thuốc

Hệ thống cơ quan	Dấu hiệu		
	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>			Phản ứng quá mẫn <sup>a</sup> Phản ứng phản vệ (bao

			gồm sốc phản vệ <sup>a</sup> Phản ứng giống phản vệ <sup>a</sup>
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	Đau đầu Chóng mặt	Ngủ gà <sup>a</sup>	Mất ý thức <sup>a</sup> Sững sờ <sup>a</sup> Giảm nhận thức <sup>a</sup> Tăng trương lực cơ <sup>a</sup> Bất thường điều hòa vận động <sup>a</sup>
<b>Rối loạn mắt</b>			Co đồng tử <sup>a</sup>
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Táo bón Buồn nôn Đầy hơi	Đau bụng Khó chịu vùng bụng Khô miệng Đau bụng trên Nôn Khó tiêu <sup>a</sup>	Tắc ruột <sup>a</sup> (bao gồm tắc ruột do liệt ruột) Phình to đại tràng <sup>a</sup> (bao gồm phình to đại tràng nhiễm độc <sup>b</sup> ) Hội chứng miệng bóng rât <sup>a</sup> Căng chướng bụng
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		Ban đỏ	Nổi bóng rộp <sup>a</sup> (bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và hồng ban đa dạng) Phù mạch <sup>a</sup> Mây đay <sup>a</sup> Ngứa <sup>a</sup>
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>			Bí tiểu <sup>a</sup>
<b>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc</b>			Mệt mỏi <sup>a</sup>

a: Các thuật ngữ được liệt kê dựa trên báo cáo sau lưu hành của loperamid hydrochlorid. Quá trình xác định phản ứng không mong muốn của thuốc sau khi đưa thuốc ra thị trường không phân biệt giữa chỉ định cấp tính và mạn tính hoặc giữa người lớn và trẻ em, tần suất được ước tính từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng với loperamid hydrochlorid (cấp tính và mạn tính), bao gồm các thử nghiệm ở trẻ ≤ 12 tuổi (N=3683).

b: Xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

#### Trẻ em

Tính an toàn của loperamid hydrochlorid đã được đánh giá ở 607 bệnh nhân từ 10 ngày tuổi đến 13 tuổi tham gia trong 13 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng hoặc không đối chứng sử dụng loperamid hydrochlorid trong điều trị tiêu chảy cấp. Nhìn chung, đặc điểm của các phản ứng không mong muốn ở nhóm bệnh nhân này tương tự như đặc điểm quan sát được trong các thử



nghiệm lâm sàng với loperamid hydrochlorid ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

## 11. Quá liều và cách xử trí

### Triệu chứng

Trong trường hợp quá liều (kể cả quá liều tương đối do rối loạn chức năng gan), có thể xảy ra biểu hiện ức chế hệ thần kinh trung ương (sững sờ, bất thường điều hòa vận động, ngủ gà, co đồng tử, tăng trương lực cơ và ức chế hô hấp), bí tiểu và tắc ruột. Trẻ em có thể nhạy cảm với các ảnh hưởng trên thần kinh trung ương hơn người lớn.

Ở những người đã uống quá liều loperamid hydrochlorid, đã thấy các biến cố về tim như kéo dài khoảng QT và phức bộ QRS, xoắn đỉnh, rối loạn nhịp thất nghiêm trọng khác, ngừng tim và ngất. Các trường hợp tử vong cũng đã được báo cáo. Quá liều có thể làm lộ ra hội chứng Brugada sẵn có.

Sau khi ngừng thuốc, đã quan sát thấy các trường hợp hội chứng cai thuốc ở những cá nhân lạm dụng, phụ thuộc hoặc cố ý dùng quá liều loperamid với liều quá lớn.

### Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu theo dõi kéo dài khoảng QT qua điện tâm đồ. Nếu xảy ra các triệu chứng quá liều trên hệ thần kinh trung ương, có thể dùng naloxon như thuốc giải độc. Vì thời gian tác dụng của loperamid dài hơn naloxon (1 đến 3 giờ) nên có thể cần phải lặp lại liều naloxon. Do vậy, cần theo dõi sát bệnh nhân ít nhất 48 giờ để phát hiện các dấu hiệu ức chế thần kinh trung ương có thể xảy ra.

## 12. Đặc tính dược lực học

**Nhóm dược lý:** Ức chế nhu động ruột.

**Mã ATC:** A07DA03

Loperamid hydrochlorid là một opioid tổng hợp có tác dụng ức chế nhu động ruột bằng cách gắn vào các thụ thể opiat trong thành ruột, qua đó làm giảm tiết acetylcholin và prostaglandin. Nó làm giảm nhu động ruột và tăng thời gian vận chuyển trong ruột. Cũng có thể làm giảm bài tiết đường tiêu hóa, dẫn đến cải thiện tình trạng tiêu chảy.

Loperamid cũng làm tăng trương lực của cơ vòng hậu môn. Điều này giúp giảm tình trạng đại tiện không tự chủ và cấp bách. Tác dụng chống tiêu chảy bắt đầu xảy ra ngay sau một giờ sau khi uống liều 4 mg loperamid.

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên trên 56 bệnh nhân bị tiêu chảy cấp được điều trị bằng loperamid, đã quan sát thấy sự khởi phát tác dụng chống tiêu chảy trong vòng 1 giờ sau khi dùng một liều đơn 4 mg. Các so sánh lâm sàng với các thuốc điều trị tiêu chảy khác đã xác nhận sự khởi phát tác dụng nhanh chóng đặc biệt này của loperamid.

## 13. Đặc tính dược động học

### Hấp thu:

Phần lớn loperamid uống vào sẽ được hấp thu từ ruột, nhưng do kết quả của việc chuyển hoá bước đầu đáng kể, sinh khả dụng toàn thân chỉ vào khoảng 0,3%.

### Phân bố:

Các nghiên cứu về phân bố thuốc ở chuột cống cho thấy ái lực cao trên thành ruột với sự ưa gắn với các thụ thể tại lớp cơ dọc. Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương của loperamid là 95%, chủ yếu là albumin. Dữ liệu tiền lâm sàng đã cho thấy loperamid là một cơ chất của P-glycoprotein.

### Chuyển hóa:

Loperamid hầu như được chuyển hóa hoàn toàn tại gan, nơi phần lớn thuốc được chuyển hóa,

thành dạng liên hợp và được bài tiết qua mật. Con đường chuyển hóa chủ yếu của loperamid qua quá trình oxy hóa khử methyl ở vị trí N và chủ yếu thông qua các enzym CYP3A4 và CYP2C8. Do tác động chuyển hóa ban đầu rất mạnh này, nồng độ trong huyết tương của thuốc ở dạng không đổi là rất thấp. Loperamid thường chỉ qua hàng rào máu não với nồng độ rất hạn chế ở người lớn.

**Thải trừ:**

Thời gian bán thải của loperamid ở người vào khoảng 11 giờ, thay đổi trong khoảng 9-14 giờ. Sự bài tiết của loperamid ở dạng không đổi và của các chất chuyển hoá chủ yếu qua phân.

**Trẻ em:**

Không có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện ở trẻ em. Dự kiến rằng dược động học của loperamid và tương tác thuốc-thuốc với loperamid sẽ tương tự như ở người lớn.

**14. Quy cách đóng gói:** Hộp 10 vỉ x 10 viên.

**15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc**

**Bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng, nhiệt và ẩm.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** BP

**16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc**

**Saga Lifesciences Limited**

Survey No. 198/2 & 198/3, Chachrawadi Vasna, Ta-Sanand, City: Chachrawadi Vasna, Dist. Ahmedabad, Gujarat State, Ấn Độ.

