

ข้อมูลยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ยาโลเพอราไมด์ (loperamide) ชนิดแคปซูล

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ (Name of the Medicinal Product)

<ชื่อการค้าภาษาไทย> 2 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูล

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

<ชื่อการค้าภาษาไทย> ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยโลเพอราไมด์ 2 มิลลิกรัม

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

<รูปแบบยา> <ลักษณะภายนอกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า >

ให้ผู้ประกอบการแสดงข้อมูลให้สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ของแต่ละบริษัท

4. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

4.1 ข้อบ่งใช้ (Therapeutic Indication)

- ใช้บรรเทาอาการท้องร่วงชนิดเฉียบพลันที่ยังระบุสาเหตุไม่ได้
- ใช้บรรเทาอาการท้องร่วงชนิดเรื้อรังจากภาวะ Inflammatory bowel disease หรือ irritable bowel syndrome

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (Posology and method of administration)

ขนาดยาที่แนะนำ

- อาการท้องร่วงเฉียบพลัน

ขนาดยาในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี

ขนาดยาต่อวัน : เริ่มครั้งแรกให้ยาในขนาด 4 มิลลิกรัม จากนั้นหลังถ่ายเหลวแต่ละครั้งให้ใช้ยาขนาด 2 มิลลิกรัม ขนาดยาปกติ 6-8 มิลลิกรัมต่อวัน

ขนาดยาสูงสุดต่อวัน : ไม่ควรใช้ยาเกินวันละ 16 มิลลิกรัม หากเป็นการใช้ยาด้วยตนเองไม่ควรใช้ยาเกินวันละ 8 มิลลิกรัม

ระยะเวลาในการให้ยา : อาการท้องร่วงเฉียบพลันควรดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง หลังจากการให้ยารักษา ดังนั้นหากอาการไม่ดีขึ้นหลังจากนั้น ควรหยุดการให้ยา

ขนาดยาในเด็ก

ขนาดยาต่อวัน : ตามอายุหรือน้ำหนักดังนี้

อายุ(น้ำหนักตัว)	ขนาดยาวันแรก	ขนาดยาหลังจากวันแรก
ต่ำกว่า 2 ปี	โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ แต่มีข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 2 ปีจำนวนหนึ่ง ใช้ยาในขนาด 0.08-0.24 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง มีการใช้ยานี้ในผู้ป่วยเด็ก 6 เดือน ที่เป็น severe life-threatening protracted diarrhea ในขนาด 1.26 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพดี	
2-5 ปี (น้ำหนัก 13-20 กิโลกรัม)	ใช้ยาครั้งละ 1 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	หลังการถ่ายเหลวแต่ละครั้ง ให้ใช้ยา 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม
6-8 ปี (น้ำหนัก 20-30 กิโลกรัม)	ใช้ยาครั้งละ 2 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	
8-12 ปี (น้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม)	ใช้ยาครั้งละ 2 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	

ขนาดยาสูงสุดต่อวัน :

2-5 ปี (น้ำหนัก 13-20 กิโลกรัม) : ไม่ควรเกินวันละ 3 มิลลิกรัม

6-8 ปี (น้ำหนัก 20-30 กิโลกรัม) : ไม่ควรเกินวันละ 4 มิลลิกรัม

8-12 ปี (น้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม) : ไม่ควรเกินวันละ 6 มิลลิกรัม

ระยะเวลาในการให้ยา : หากอาการไม่ดีขึ้นควรหยุดยาภายใน 48 ชม.

- อาการท้องร่วงเรื้อรังจากภาวะ Inflammatory bowel disease หรือ irritable bowel syndrome

ขนาดยาในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี

ขนาดยาต่อวัน : เริ่มครั้งแรกให้ยา 4 มิลลิกรัม จากนั้นหลังถ่ายเหลวแต่ละครั้งให้ใช้ยาในขนาด 2 มิลลิกรัม จนสามารถควบคุมอาการท้องร่วงได้ หลังจากนั้นจะต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับอาการของผู้ป่วยแต่ละราย ความถี่ในการให้ยาอาจปรับเป็นวันละ 1-2 ครั้ง ขนาดยาต่อวันโดยเฉลี่ยเป็น 4-8 มิลลิกรัมต่อวัน มักไม่เกิน 16 มิลลิกรัมต่อวัน

ขนาดยาสูงสุดต่อวัน : ไม่ควรใช้ยาเกินวันละ 16 มิลลิกรัม

ระยะเวลาในการรักษา : หากใช้ยานี้ในขนาด 16 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 10 วัน แล้วยังคงไม่สามารถควบคุมอาการท้องร่วงได้ การให้ยาต่อไปไม่น่าจะเกิดประโยชน์

ขนาดยาในเด็ก :

ข้อมูลการใช้ยาเพื่อรักษาอาการท้องร่วงเรื้อรังในเด็กมีจำกัด ดังนั้นจึงไม่มีการกำหนดขนาดการยาในเด็ก อย่างไรก็ตามมีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กจำนวนหนึ่ง อายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป ใช้ในขนาด 0.08-0.24 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง

- **ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**

ขนาดยาในผู้สูงอายุ : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงยาในผู้สูงอายุที่มีอาการท้องร่วงไม่ได้แตกต่างจากหนุ่มสาว

ขนาดยาในผู้มีการทำงานของไตบกพร่อง : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยาถูกขับออกทางปัสสาวะเพียงเล็กน้อย เมตาโบไลต์และยาเดิมถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก

ขนาดยาในผู้มีการทำงานของตับบกพร่อง : ไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง ดังนั้นจึงไม่มีแนวทางการปรับขนาดยาที่แน่ชัด ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีเฟิสต์พาสส์เมแทบอลิซึมลดลง

วิธีการบริหารยา (Mode of Administration)

ยานี้เป็นยารับประทาน ให้รับประทานยาหลังถ่ายเหลวตามขนาดที่แนะนำ

4.3 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาโลเพอราไมด์ไฮโดรคลอไรด์หรือส่วนประกอบอื่นของยานี้
- ห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องโดยไม่มีอาการท้องเสีย
- ไม่ควรใช้เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยต่อไปนี้ ได้แก่
 - ในผู้ป่วยโรคบิดที่แสดงด้วยอาการของการถ่ายอุจจาระเป็นเลือดและมีไข้สูง
 - ในผู้ป่วยที่มีลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นแผลเปื่อย
 - ในผู้ป่วยที่ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ชนิดรุกรานเนื้อเยื่อ (invasive) ได้แก่ Salmonella, Shigella และ Campylobacter
 - ในผู้ป่วยที่มีลำไส้ใหญ่อักเสบเหตุยาด้านจุลชีพ (Pseudomonas membranous colitis)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา [Special warnings and precautions for use]

ข้อปฏิบัติ

- ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องร่วงมักมีภาวะขาดน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ดังนั้นแม้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาโลเพอราไมด์แล้วก็ตาม การให้สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ชดเชยอย่างเหมาะสมแก่ผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง โดยเฉพาะในเด็กและคนชรา
- การใช้ยาโลเพอราไมด์ในภาวะท้องร่วงเป็นการรักษาตามอาการเท่านั้น จึงควรหาสาเหตุในการเกิดอาการท้องเสียและให้การรักษาที่จำเพาะแก่ผู้ป่วย
- ในการใช้ยารักษาโรคท้องร่วงชนิดเฉียบพลัน หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาและไปปรึกษาแพทย์
- การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบความเสี่ยงต่อฟิซัส แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยชนิดควบคุมในสตรีตั้งครรภ์ หรือการศึกษาในสัตว์ทดลองพบอันตรายบางประการ (นอกเหนือไปจากความสามารถในการสับสนลดลง) แต่ไม่ได้รับการยืนยันจากการศึกษาวิจัยชนิดควบคุมในสตรีตั้งครรภ์ระยะไตรมาส 1 (และไม่พบหลักฐานว่ามีความเสี่ยงในไตรมาสต่อๆ มา)
- ไม่ควรใช้ยาโลเพอราไมด์ในผู้ป่วยที่ต้องหลีกเลี่ยงการไปยับยั้งการบีบรัด (peristalsis) ซึ่งเป็นเหตุให้เสี่ยงต่อการเกิดผลเสียได้แก่ ลำไส้อุดตัน (ileus) ภาวะลำไส้ใหญ่พอง (megacolon) และภาวะลำไส้ใหญ่พองจากพิษ (toxic megacolon) ควรหยุดใช้ยาทันทีหากผู้ป่วยเริ่มมีอาการท้องผูก จุกเสียดแน่นท้อง หรือลำไส้อุดตัน
- ระวังระวังการใช้ยาโลเพอราไมด์ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีอาการท้องเสีย หากผู้ป่วยเริ่มมีอาการจุกเสียดแน่นท้อง ควรหยุดใช้ยาทันที เนื่องจากมีรายงานการเกิดอาการท้องผูกที่ต่อต้าน (obstipation) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้ใหญ่พองจากพิษ ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียและได้รับการรักษาด้วยยาโลเพอราไมด์
- ระวังระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจากเฟสตีพาสส์เมแทบอลิซึมของยาลดลง อาจทำให้เสี่ยงต่อการได้รับยาเกินขนาด นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว หากจำเป็นต้องใช้ยาควรมีการติดตามอาการการเกิดพิษต่อระบบประสาทอย่างใกล้ชิด
- ระวังระวังการใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะที่มีอายุต่ำกว่า 3 ปี เนื่องจากมักมีการตอบสนองต่อยามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) loperamide ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C8 เป็นหลัก และโดยเอนไซม์ CYP2B6 และ CYP2D6 เป็นส่วนน้อย นอกจากนี้ยังเป็นซับสเตรตของ P-glycoprotein แต่ไม่มีข้อมูลทางคลินิกแสดงผล

ยาในกลุ่ม azoles antifungal agents ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein การใช้ยาในกลุ่มนี้ เช่น itraconazole ร่วมกับ loperamide ทำให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ loperamide ในพลาสมา (Cmax) เพิ่มขึ้นประมาณ 3-4 เท่า อย่างไรก็ตามผลในการศึกษาไม่พบว่าระดับยาที่สูงขึ้นนั้นส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลางเมื่อวัดโดยใช้ psychomotor test (เช่น subjective drowsiness และ symbol substitution test) การได้รับยา ketoconazole ร่วมกับ loperamide ทำให้ระดับความเข้มข้นของ loperamide ในพลาสมาเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่า แต่ไม่พบผลทางเภสัชพลศาสตร์เมื่อตรวจด้วย pupillometry ดังนั้นการใช้ loperamide ร่วมกับยาในกลุ่มazole antifungal ควรมีการติดตามผู้ป่วย โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น การกวดการหายใจ)

Gemfibrozil เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 และ P-glycoprotein การได้รับยานี้ร่วมกับ loperamide ทำให้ระดับความเข้มข้นของ loperamide ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 2 เท่า และหากได้รับ itraconazole ร่วมด้วย พบว่ามีผลทำให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ loperamide ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 4 เท่า และปริมาณ loperamide ทั้งหมดในพลาสมาเพิ่มขึ้นถึง 13 เท่า อย่างไรก็ตามผลการศึกษาไม่พบว่าระดับยาที่สูงขึ้นนั้นส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลางเมื่อวัดโดยใช้ psychomotor test (เช่น subjective drowsiness และ symbol substitution test) ดังนั้นการใช้ loperamide ร่วมกับgemfibrozil และยาในกลุ่มazole antifungal agents ควรมีการติดตามผู้ป่วย โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น การกวดการหายใจ)

Saquinavir เมื่อใช้ร่วมกับ loperamide มีผลให้ปริมาณยาทั้งหมดในพลาสมาของ loperamide เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 40 จากเดิม ซึ่งส่งผลทางคลินิกน้อย แต่ในทางกลับกัน loperamide ทำให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา saquinavir ในพลาสมาลดลงร้อยละ 50 จากเดิม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาคู่นี้ร่วมกัน โดยเฉพาะการใช้ยาในระยะยาว หากมีการใช้ยา ร่วมกัน ต้องติดตามประสิทธิภาพการต้านเชื้อไวรัสของยา saquinavir อย่างใกล้ชิด

Quinidine เป็นสารยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein การได้รับยานี้ร่วมกับ loperamide ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของ loperamide ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 2-3 เท่า ไม่พบรายงานการเกิดอาการกวดการหายใจในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษา อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามผู้ป่วย โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น การกวดการหายใจ)

Ritonavir เป็นสารยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein และยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 การได้รับยานี้ร่วมกับ loperamide ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของ loperamide ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 2-3 เท่า ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ loperamide ในพลาสมาเพิ่มขึ้นร้อยละ 17 ควรระวังการเกิดอาการกวดการหายใจเมื่อใช้ยานี้ร่วมกัน

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)

4.6.1 สตรีมีครรภ์

ยานี้จัดเป็น Category B ตาม US Pregnancy Category หมายถึงกรณีใดกรณีหนึ่งต่อไปนี้

จากการศึกษาในหนูหรือกระต่ายโดยใช้ยาในขนาด 21-30 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ พบว่ายามีผลทำให้เกิดความบกพร่องของภาวะเจริญพันธุ์ (impaired fertility) แต่ไม่ก่อให้เกิดภาวะวิกลรูปต่อตัวอ่อนในครรภ์ (teratogenicity)

ข้อมูลจากการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีในสตรีตั้งครรภ์มีน้อยมาก แต่ผลการศึกษาที่มีอยู่ยังไม่พบว่ายามีผลทำให้เกิดทารกวิกลรูป

การศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา loperamide ทั้งที่ใช้ระยะสั้นและระยะยาวตลอดการตั้งครรภ์ 105 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยจับคู่ปัจจัย ได้แก่ อายุ การสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ ผลการศึกษาไม่พบความผิดปกติของทารกที่แตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ loperamide กับกลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยหญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 85 ได้รับยาในช่วงไตรมาสแรก และร้อยละ 20 ได้รับยาต่อเนื่องจนกระทั่งคลอด

อย่างไรก็ตาม สตรีมีครรภ์ควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยานี้ แพทย์ควรใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ก็ต่อเมื่อได้พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่เกิดจากการใช้ยามีความสำคัญกว่าความเสี่ยงใดๆ ที่จะเกิดกับตัวอ่อนในครรภ์

4.6.2 สตรีระหว่างคลอดบุตร (Labor and delivery)

ไม่มีข้อมูล

4.6.3 สตรีระหว่างให้นมบุตร (Nursing mothers)

ยาโลเพอราไมด์สามารถผ่านไปสู่ น้ำนมได้ในปริมาณน้อย และยามีการดูดซึมได้น้อย ดังนั้นทารกจึงน่าจะได้อาหารในปริมาณที่น้อยมาก แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของบุตรที่มารดาใช้ยาโลเพอราไมด์ระหว่างให้นมจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาโลเพอราไมด์ในสตรีระหว่างให้นมบุตร หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา สตรีให้นมบุตรควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร (Effects on ability to drive and use machine)

ยาโลเพอราไมด์มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดอาการซึม อาการง่วง หรือ อาการเวียนศีรษะได้ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้อาจรุนแรงขึ้นเมื่อประกอบกับอาการเหนื่อยจากภาวะท้องร่วง ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยาคควรระมัดระวังหรือหลีกเลี่ยงการทำงานที่ต้องใช้ความตื่นตัว เช่น การขับขี่รถ หรือการทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตจากการใช้ยาโลเพอราไมด์ที่พบได้ในความถี่ที่น้อยหรือน้อยมาก ได้แก่ ปฏิกริยาแอนาฟิแล็กซิส ช็อกเหตุแอนาฟิแล็กซิส ปฏิกริยาคล้ายแอนาฟิแล็กซิส กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน การตายแยกสลายของหนังกำพร้าเหตุพิษ (toxic epidermal necrolysis) การประสานงานของการเคลื่อนไหวร่างกาย ผิดปกติ ระดับความรู้สึกตัวลดลง ขาดความรู้สึกตัว อาการง่วงซึม ภาวะกึ่งโคม่า ลำไส้อุดตัน (รวมถึงลำไส้อุดตันเป็นอัมพาต) ภาวะลำไส้ใหญ่พอง (รวมถึงภาวะลำไส้ใหญ่พองเป็นพิษ)

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาในอาการท้องเสียเฉียบพลัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย (common คือพบได้ระหว่าง 1:10 ถึง 1:100) ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องผูก ท้องอืด คลื่นไส้
หมายเหตุ: ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปีอาจพบอาการอาเจียน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อย (uncommon คือพบได้ระหว่าง 1:100 ถึง 1:1,000) ได้แก่ เวียนศีรษะ ปากแห้ง ปวด
ท้อง อาเจียน รู้สึกไม่สบายท้อง ปวดบริเวณท้องด้านบน ท้องขยายตัว ผื่นผิวหนัง
หมายเหตุ: ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปีอาจพบอาการง่วงซึม ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องผูก

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาในอาการท้องเสียเรื้อรัง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย (common คือพบได้ระหว่าง 1:10 ถึง 1:100) ได้แก่ เวียนศีรษะ ท้องอืด ท้องผูก คลื่นไส้

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อย (uncommon คือพบได้ระหว่าง 1:100 ถึง 1:1,000) ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดท้อง ปาก
แห้ง รู้สึกไม่สบายท้อง อาหารไม่ย่อย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังการวางตลาด

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยมาก (very rare คือพบได้น้อยกว่า 1:10,000) ได้แก่

- ปฏิกริยาภูมิไวเกิน ปฏิกริยาแอนาฟิแล็กซิส ช็อกเหตุแอนาฟิแล็กซิส ปฏิกริยาคัดถ่ายแอนาฟิแล็กซิส
- ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก รุ่มาตาเหตุ การประสานงานของการเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติ ระดับความรู้สึกตัวลดลง ขาดความรู้สึกตัว อาการง่วงซึม ภาวะกึ่งโคม่า
- ภาวะบวม น้ำกตไม่บวม (angioedema) คัน ลมพิษ ภาวะ bullous eruption กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน การตายแยกสลายของหนังกำพร้าเหตุพิษ (toxic epidermal necrolysis) มีลักษณะผื่นแดงหลายรูป (erythema multiforme)
- ลำไส้อุดตัน (รวมถึงลำไส้อุดตันเป็นอัมพาต) ภาวะลำไส้ใหญ่พอง (รวมถึงภาวะลำไส้ใหญ่พองเป็นพิษ)
- ปัสสาวะคั่ง
- อาการล้า

4.9 การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

ขนาดยาสูงสุดของยาโลเพอราไมด์ ดังแสดงในหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

ขนาดยาที่อาจเกิดพิษยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

อาการ

ผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด (รวมทั้งกรณีที่มีภาวะของยาเกินขนาดในร่างกายเนื่องจากการทำงานของตับบกพร่อง) ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงดังนี้ ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง ลำไส้ยึดเป็นอัมพาต อาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกกด ได้แก่ ภาวะกึ่งโคม่า การประสานงานของการเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติ (coordination abnormal) อาการง่วงซึม รุม่านตาหด ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (muscular hypertonia) และกีดการหายใจ โดยเด็ก และผู้มีการทำงานของตับบกพร่อง อาจมีความไวต่อผลของยาที่เกิดกับระบบประสาทส่วนกลางมากกว่าผู้ใหญ่

การรักษา

หากผู้ป่วยมีอาการอาเจียนหลังรับประทานยาโลเพอราไมด์แล้ว ให้ผู้ป่วยรับประทานสารละลายถ่านกัมมันต์ขนาด 100 กรัม เพื่อลดการดูดซึมตัวยาคู่เข้าสู่ร่างกาย หากผู้ป่วยไม่อาเจียน ควรทำการล้างท้องผู้ป่วยก่อนแล้วจึงให้สารละลายถ่านกัมมันต์ขนาด 100 กรัม ผ่านทางสายให้อาหาร (gastric tube) และควรติดตามอาการหรืออาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดโดยเฉพาะอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ถ้าผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาด ควรให้ยานาลอกโซนเป็นยาแก้พิษ ถ้าหากมีการตอบสนองดีต่อการให้ยานาลอกโซน ให้ติดตามอาการอย่างต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังการให้ยานาลอกโซนขนาดสุดท้าย หากให้ยานาลอกโซนไปแล้วพบว่าผู้ป่วยยังมีอาการอยู่ อาจพิจารณาให้ยานาลอกโซนซ้ำได้เนื่องจากยานาลอกโซนมีช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ (1-3 ชั่วโมง) ซึ่งสั้นกว่ายาโลเพอราไมด์ การทำให้ผู้ป่วยขับปัสสาวะมากขึ้น (forced diuresis) ไม่มีประสิทธิผลต่อการแก้ไขภาวะการได้รับยาเกินขนาดเนื่องจากยานี้ขับออกทางปัสสาวะได้น้อย

5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological Properties)

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Properties)

5.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยาโลเพอราไมด์ออกฤทธิ์ทำให้ลำไส้เคลื่อนไหวช้าลงและมีผลต่อการเคลื่อนที่ของน้ำและเกลือแร่ผ่านลำไส้ โดยยาจับกับ opiate receptor ที่ผนังลำไส้ โดยเฉพาะชั้น longitudinal muscle layer แล้วยับยั้งการหลั่ง ของ acetylcholine และ prostaglandins ดังนั้นจึงลดการบีบตัวของลำไส้และเพิ่ม intestinal transit time ส่งผลให้เพิ่มการดูดซึมกลับของน้ำและเกลือแร่ ทำให้อุจจาระเป็นก้อนมากขึ้นและมีปริมาณอุจจาระลดลง นอกจากนี้ยาโลเพอราไมด์ยังมีผลทำให้แรงบีบตัวของหูรูดทวารหนักเพิ่มขึ้น

5.1.2 ความสัมพันธ์ของขนาดยา ความเข้มข้น หรือเวลา กับการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (รวมทั้งการตอบสนองทางคลินิกในระยะสั้น)

ไม่มีข้อมูล

5.1.3 กลไกการเกิดพิษของยา

ไม่มีข้อมูล

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)

การดูดซึม

ยาโลเพอราไมด์ถูกดูดซึมเข้าสู่ทางเดินอาหารร้อยละ 40 แต่ยาส่วนใหญ่จะผ่านเข้าสู่ตับแล้วถูกทำลายก่อน จึงมีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์เพียงร้อยละ 0.3 ทั้งนี้ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของแต่ละผลิตภัณฑ์ที่มีความแตกต่างกัน

ระดับยาโลเพอราไมด์ในพลาสมาจะมีปริมาณสูงสุดหลังจากรับประทานยาชนิดแคปซูลประมาณ 4-5 ชั่วโมง การรับประทานขนาด 2 มิลลิกรัมครั้งเดียว จะได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเป็น 2 นาโนกรัมต่อมิลลิตร ส่วนเมแทบอลิต์ของยาโลเพอราไมด์จะมีระดับสูงสุดในพลาสมาหลังจากรับประทานยาประมาณ 8 ชั่วโมง

การกระจายยา

ยาโลเพอราไมด์มีการกระจายตัวในทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 85 ยาสามารถยึดเหนี่ยวกับผนังลำไส้ได้ดีมาก โดยเฉพาะการจับกับตัวรับที่ชั้นของ longitudinal muscle ยาส่วนที่เหลือกระจายอยู่ที่ตับประมาณร้อยละ 5 และเนื้อเยื่ออื่นประมาณร้อยละ 0.2 ยาโลเพอราไมด์จับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 95 โดยส่วนใหญ่เป็น albumin

ยังไม่มีข้อมูลว่ายาโลเพอราไมด์สามารถผ่านรกหรือกระจายสู่น้ำนมได้หรือไม่

การเปลี่ยนแปลงยา

ยาโลเพอราไมด์ส่วนใหญ่จะถูกสกัดการเข้าสู่กระแสโลหิตโดยตับ ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาถูกเมแทบอลิซ์แล้วถูกขับออกมาทางน้ำดี การเมแทบอลิซ์ผ่านกระบวนการ oxidative N-demethylation เป็นหลัก อาศัยเอนไซม์ CYP450 เป็นสื่อกลางในกระบวนการ ซึ่งมี CYP3A4 และ CYP2C8 เป็นเอนไซม์หลักในการเมแทบอลิซ์ ส่วน CYP2B6 และ CYP2D6 มีบทบาทเล็กน้อย

การกำจัดยา

ยาโลเพอราไมด์ส่วนใหญ่ทั้งในรูปที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงและในรูปเมแทบอลิต์จะถูกขับออกทางอุจจาระ ยาที่อยู่ในรูปที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงจะถูกขับออกทางอุจจาระประมาณร้อยละ 30 ของขนาดยาที่ได้รับ ส่วนที่ถูกขับออกทางไตมีสัดส่วนไม่เกินร้อยละ 2 ยามีระยะเวลาครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 10.8 ชั่วโมง (9.1-14.4 ชั่วโมง)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก (Preclinical safety data)

การศึกษาความเป็นพิษของการใช้ยาโลเพอราไมด์ในระยะยาว ในสัตว์ทดลองสุนัขที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (30 เท่าของขนาดการใช้ยาสูงสุดในคน) เป็นเวลา 12 เดือนและในหนู rat ที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (240 เท่าของขนาดการใช้ยาสูงสุดในคน) เป็นเวลา 18 เดือน ไม่พบความเป็นพิษของยาใด นอกจากการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและการบริโภคอาหาร ระดับยาที่ไม่เป็นพิษในการศึกษาในสัตว์ทดลอง ในสุนัขเท่ากับ 1.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (8 เท่าของขนาดการใช้ยาสูงสุดในคน) ในหนู rat เท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (60 เท่าของขนาดการใช้ยาสูงสุดในคน)

การศึกษาในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิตบ่งชี้ว่ายาลอเพอราไมด์ไม่มีพิษต่อสารพันธุกรรม ไม่เป็นสารก่อมะเร็ง

การศึกษาผลต่อระบบสืบพันธุ์ในหนู rat ที่ตั้งท้อง โดยให้ยาระหว่างการตั้งท้องและ/หรือระยะให้นม พบว่ายาลอเพอราไมด์ในขนาดที่สูงมาก (40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน - 240 เท่าของขนาดการใช้ยาสูงสุดในคน) ส่งผลให้เกิดพิษต่อตัวแม่ ลดความสามารถในการสืบพันธุ์ และการรอดชีวิตของลูกในท้องหรือทารก ส่วนขนาดยาที่ต่ำกว่าไม่พบผลเสียต่อสุขภาพของแม่และทารก รวมทั้งพัฒนาการของทารกทั้งก่อนและหลัง

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Particulars)

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ (List of excipients)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

6.2 ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibilities)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

6.3 อายุของยา (Shelf life)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา (Special precautions for storage)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ (Nature and contents of container)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Marketing Authorization Holder)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

8. เลขทะเบียนตำรับยา (Marketing Authorization Numbers)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา (Date of authorization)

[ข้อมูลตามบริษัทที่ขึ้นทะเบียน]

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of the text)

วันที่ 31 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2559