

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dyoren, 2 mg + 125 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i LOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg loperamidu chlorowodorku i symetykon w ilości odpowiadającej 125 mg dimetykonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała do prawie białej tabletki o kształcie kapsułki (o rozmiarach około 16,6 x 6,8 mm), z wytłoczonym napisem „LO-SI” po jednej stronie, „2” i „125” po drugiej stronie oraz linią podziału po obu stronach.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki produktu Dyoren są wskazane w leczeniu ostrej biegunki u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz dolegliwości w obrębie brzucha, towarzyszących ostrej biegunce, związanych z nadmiernym gromadzeniem gazów, takich jak wzdęcia, kurcze i oddawanie nadmiernej ilości gazów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli w wieku powyżej 18 lat

Początkowa dawka - 2 tabletki, a następnie 1 tabletki po każdym luźnym stolcu. Nie należy stosować więcej, niż 4 tabletki na dobę. Produktu nie należy stosować dłużej niż przez dwa dni.

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Początkowa dawka - 1 tabletki, a następnie 1 tabletki po każdym luźnym stolcu. Nie należy stosować więcej, niż 4 tabletki na dobę. Produktu nie należy stosować dłużej niż przez dwa dni.

Dzieci i młodzież

Nie stosować produktu Dyoren u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w wieku podeszłym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w tej grupie pacjentów produkt Dyoren należy stosować ostrożnie ze względu na spowolnienie metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

Tabletki należy przyjmować, popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Dyoren nie należy stosować:

- u dzieci w wieku poniżej 12 lat
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z ostrą czerwonką, która charakteryzuje się obecnością krwi w kale i wysoką gorączką
- u pacjentów z ostrym rzutem wrzodziejącego zapalenia jelit
- u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit, związanym z podawaniem antybiotyków o szerokim zakresie działania
- u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy spowodowanym chorobotwórczymi bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*.

Produktu Dyoren nie należy stosować w przypadkach, w których należy unikać zwolnienia perystaltyki jelit, z powodu możliwego ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań, w tym niedrożności jelit, rozszerzenia okrężnicy i toksycznego rozszerzenia okrężnicy. Leczenie produktem Dyoren należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki produktem zawierającym loperamid i symetykon jest leczeniem wyłącznie objawowym. W każdym przypadku, w którym możliwe jest ustalenie etiologii, gdy jest to uzasadnione (lub wskazane), należy zastosować leczenie przyczynowe. U pacjentów z (ciężką) biegunką może wystąpić odwodnienie i nadmierna utrata elektrolitów. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru jest uzupełnianie odpowiednich płynów i elektrolitów.

Jeżeli w ciągu 48 godzin po podaniu produktu nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego pacjenta, podawanie produktu Dyoren należy przerwać i pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

U pacjentów z AIDS, leczonych produktem Dyoren z powodu biegunki, należy przerwać podawanie produktu w razie pojawienia się najwcześniejszych objawów wzdęcia brzucha. Istnieją pojedyncze doniesienia o przypadkach wystąpienia toksycznego rozszerzenia okrężnicy u pacjentów z AIDS i jednoczesnym zakaźnym zapaleniem okrężnicy wywołanym zarówno przez wirusy, jak i bakterie, leczonych loperamidem chlorowodorkiem.

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tej grupie pacjentów produkt Dyoren należy stosować z ostrożnością, z powodu zmniejszenia metabolizmu związanego z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę.

W związku z przedawkowaniem leku zgłaszano przypadki zaburzeń czynności serca, w tym wydłużenia odstępu QT oraz zaburzeń typu *torsades de pointes*. W niektórych przypadkach doprowadziły one do zgonu (patrz punkt 4.9). Pacjenci nie powinni przekraczać zalecanych dawek i(lub) zalecanego czasu trwania leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie loperamidu (16 mg w pojedynczej dawce) z chinidyną lub rytonawirem, które są inhibitorami P-glikoproteiny, powodowało 2-3 krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Kliniczne znaczenie tych farmakokinetycznych interakcji inhibitorów P-glikoproteiny z loperamidem, podawanym w zalecanych dawkach nie jest znane.

Jednoczesne podanie loperamidu (dawka pojedyncza 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P powodowało trzy- lub czterokrotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu krwi. W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu mniej więcej dwukrotnie. Skojarzenie itrakonazolu i gemfibrozylu powodowało czterokrotny wzrost szczytowego stężenia loperamidu i trzynastokrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji osocza. Wzrostom podanych wartości nie towarzyszyły objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co sprawdzono z zastosowaniem testów psychomotorycznych (tj. subiektywna ocena senności oraz test zastępowania cyfr symbolami).

Jednoczesne podanie loperamidu (pojedyncza dawka 16 mg) oraz ketakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P powodowało pięciokrotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu krwi. Wzrostowi nie towarzyszyło nasilone działanie farmakodynamiczne, co sprawdzono, stosując pupilometrię.

Leczenie skojarzone z desmopresyną podawaną doustnie powodowało trzykrotne zwiększenie stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku z mniejszą ruchliwością w przewodzie pokarmowym.

Oczekuje się, że leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą wzmacniać działanie loperamidu oraz że leki przyspieszające przejście przez przewód pokarmowy mogą hamować jego działanie.

Ponieważ symetykon nie wchłania się z przewodu pokarmowego, nie przewiduje się żadnych istotnych interakcji symetykonu z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania loperamidu u kobiet w ciąży. W jednym z dwóch badań epidemiologicznych stosowanie loperamidu we wczesnym okresie ciąży sugerowało możliwe umiarkowane zwiększenie ryzyka spodziectwa, jednak nie można było zidentyfikować zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania produktu Dyoren podczas pierwszego trymestru ciąży, jednak może on być stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży, w przypadku gdy modyfikacja diety nie jest wystarczająca i wskazane jest farmakologiczne zahamowanie perystaltyki jelit.

Karmienie piersią

Tylko bardzo małe ilości loperamidu chlorowodoru mogą pojawić się w mleku matki. Dlatego produkt Dyoren może być stosowany podczas karmienia piersią, kiedy dietetyczne środki są niewystarczające i wskazane jest polekowe zahamowanie motoryki jelit.

Płodność

Jedynie duże dawki loperamidu chlorowodoru wpływały na płodność u kobiet w badaniach nieklinicznych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów leczonych loperamidem zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią takie objawy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie loperamidu – symetykonu w leczeniu objawów biegunki oraz dolegliwości w obrębie brzucha, związanych z nadmiernym gromadzeniem gazów, towarzyszących ostrej bieguncie, oceniano w pięciu badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo lub substancją czynną, w których brało udział 462 dorosłych pacjentów, leczonych loperamidem i symetykonem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, związanymi z zastosowaniem produktu w badaniach klinicznych były nudności i zaburzenia smaku, występujące u odpowiednio 1,7% i 1,9% pacjentów. Częstość występowania tych działań uznano za częste.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, w tym działania wymienione powyżej, związane ze stosowaniem loperamidu z symetykonem lub samego loperamidu, zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania przedstawiona jest zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działania		
	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym: Wstrząs anafilaktyczny Reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia układu nerwowego		Senność	Utrata świadomości Obniżony poziom świadomości Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit (patrz punkt 4.3 i 4.4)	Nudności Zaburzenia smaku	Zaparcie	Rozszerzenie okrężnicy, w tym toksyczne rozszerzenie okrężnicy Niedrożność jelita Ból brzucha Wymioty Powiększenie obwodu brzucha Niestrawność Wzdęcia z oddawaniem gazów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania (także przedawkowania względnego związanego z zaburzeniem czynności wątroby) mogą wystąpić następujące objawy: zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (osłupienie, zaburzenia koordynacji ruchów, senność, zwężenie źrenic, nadmierne napięcie mięśniowe i depresja oddechowa), suchość w jamie ustnej, dolegliwości w obrębie brzucha, nudności i wymioty, zaparcie, zatrzymanie moczu i niedrożność porażenna jelit. Dzieci mogą być bardziej niż dorośli wrażliwe na toksyczne działanie leku na ośrodkowy układ nerwowy.

U osób, które przedawkowały loperamidu chlorowodorek, obserwowano zaburzenia czynności serca, takie jak wydłużenie odstępu QT, zaburzenia typu *torsades de pointes*, inne ciężkie arytmie komorowe, zatrzymanie czynności serca i omdlenia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również przypadki zgonów

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania jako antidotum można podać nalokson. Ze względu na to, że czas działania loperamidu jest dłuższy niż naloksonu (od 1 do 3 godzin) może być wskazane powtórne podanie naloksonu. Dlatego pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza przez okres co najmniej 48 godzin w celu wykrycia ewentualnych objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe hamujące perystaltykę jelit, kod ATC: A07DA53.

Loperamid wiąże się z receptorami opioidowymi w ścianie jelit. Zmniejsza perystaltykę propulsywną, wydłuża okres pasażu przez jelita i zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów. Loperamid nie ma wpływu na fizjologiczną florę jelitową. Loperamid zwiększa napięcie mięśnia zwieracza odbytu. Produkt Dyoren nie ma działania ośrodkowego.

Symetykon jest substancją powierzchniowo czynną o właściwościach przeciwpieniących, która łagodzi objawy związane z biegunką, szczególnie takie jak wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha i kurcze brzucha.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Większość przyjętego loperamidu jest wchłaniana z jelita, jednakże w następstwie znacznego metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę, ogólnoustrojowa dostępność biologiczna wynosi tylko około 0,3%. Symetykon nie jest wchłaniany.

Dystrybucja

Badania dystrybucji u szczurów wykazują duże powinowactwo loperamidu do ściany jelita, głównie ze względu na wiązanie się z receptorami warstwy mięśni podłużnych. Wiązanie loperamidu z białkami osocza, głównie z albuminami, wynosi 95%. Dane niekliniczne wskazują, że loperamid jest substratem P-glikoproteiny.

Metabolizm

Loperamid jest prawie całkowicie wychwytywany przez wątrobę, gdzie jest metabolizowany, sprzęgany i wydalany z żółcią. Eliminacja zachodzi głównie na drodze oksydacyjnej N-demetylacji, która jest najważniejszym szlakiem metabolicznym loperamidu i zachodzi z udziałem cytochromów CYP3A4 i CYP2C8. W następstwie bardzo silnego efektu, tzw. pierwszego przejścia przez wątrobę, stężenia leku w postaci niezmienionej w osoczu krwi są bardzo małe.

Eliminacja

Okres półtrwania loperamidu u człowieka wynosi od 9 do 14 godzin, średnio około 11 godzin. Loperamid w postaci niezmienionej i jego metabolity wydalane są głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące ostrej i przewlekłej toksyczności loperamidu nie wykazały szczególnego toksycznego wpływu. W badaniach rozmnażania przeprowadzonych na szczurach bardzo duże dawki loperamidu (40 mg/kg/dobę – 240 razy większe niż maksymalna dawka stosowana u człowieka) zaburzały płodność i zmniejszały przeżycie płodu w związku z działaniem toksycznym na organizm matki. Mniejsze dawki nie miały wpływu na zdrowie matki i płodu oraz nie zaburzały rozwoju okołoi-pourodzeniowego.

Badania niekliniczne *in vitro* i *in vivo* loperamidu nie wykazały istotnego oddziaływania na właściwości elektrofizjologiczne serca w zakresie stężeń terapeutycznych oraz stężeń wielokrotnie wyższych (do 47-krotnie włącznie). Jednakże, w przypadku ekstremalnie wysokich stężeń związanych z przedawkowaniem (patrz punkt 4.4.), loperamid wykazuje działanie na elektrofizjologiczne właściwości serca polegające na hamowaniu kanału potasowego (hERG) i sodowego oraz wywoływaniu arytmii.

Symetykon należy do grupy liniowych polidimetylosiloksanów. Substancja, która była w powszechnym użyciu ogólnym i medycznym od wielu lat, jest uważana za nieaktywną biologicznie i nie wykazuje właściwości toksycznych. Nie przeprowadzono szczegółowych badań na temat działania toksycznego symetykonu na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hypromeloza
Powidon K 30
Wapnia fosforan
Mannitol
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry typu „push-through” składające się z przezroczystej błony PVC/ACLAR, uszczelnienia termoplastycznego i folii aluminiowej.

lub

Blistry typu „push-through” składające się z przezroczystej błony PVC/PVDC, uszczelnienia termoplastycznego i folii aluminiowej.

Wielkość opakowań: pudełka tekturowe z nadrukiem, zawierające 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 20 i 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21503

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.07.2017