

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dissenten, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 2 mg chlorowodoru loperamidu (*Loperamidi hydrochloridum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.
Okrągłe białe płaskie tabletki z linią dzielącą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie ostrej biegunki lub zaostrzenia biegunki przewlekłej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.
Tabletki należy popijać wodą.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku od 6 do 17 lat:

Początkowa dawka to 2 tabletki (4 mg) u dorosłych i 1 tabletki (2 mg) u dzieci, następnie 1 tabletki (2 mg) po każdym kolejnym luźnym stolcu.

Maksymalna dawka dobową wynosi 8 tabletek (16 mg) u dorosłych. U dzieci dawka zależy od masy ciała (3 tabletki/20 kg), lecz nie powinna przekraczać maksymalnej dawki 8 tabletek na dobę.

Dawkę zmniejsza się, gdy stolce ulegną normalizacji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia.

Nie stosować dłużej niż przez 2 dni.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

Produkt leczniczy Dissenten jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ przeważająca część dawki produktu leczniczego jest metabolizowana, a metabolity oraz lek w postaci niezmienniczej są wydalane z kałem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w tej grupie pacjentów produkt leczniczy DISSENTEN należy stosować ostrożnie ze względu na spowolnienie metabolizmu pierwszego przejścia (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Dissenten nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Nie można stosować produktu leczniczego Dissenten u pacjentów z:

- ostrą czerwonką, przebiegającą z gorączką i krwawieniem z odbytu,
- ostrym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego, związanym ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania,
- bakteryjnym zapaleniem jelita grubego, wywołanym przez inwazyjne szczepy z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*.

Stosowanie produktu leczniczego Dissenten jest przeciwwskazane we wszystkich przypadkach, w których nie jest wskazane zahamowanie perystaltyki jelit ze względu na ryzyko wystąpienia istotnych powikłań, w tym niedrożności jelita, okrężnicy olbrzymiej (*megacolon*) i ostrego rozdęcia okrężnicy (*toxic megacolon*).

Leczenie produktem leczniczym należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia zaparcia, wzdęcia brzucha lub niedrożności jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie biegunki chlorowodorkiem loperamidu jest leczeniem wyłączenie objawowym; z tego powodu właściwe jest zastosowanie leczenia przyczynowego, kiedy jest to możliwe.

Dissenten powinien być ostrożnie stosowany u dzieci, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z alergią.

Jeśli objawy ostrej biegunki nie zmniejszą się po 2 dniach (48 godzinach) stosowania loperamidu lub jeśli wystąpią gorączka, krwawe stolce lub wzdęcia, należy przerwać podawanie leku, a pacjent wymaga konsultacji lekarza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Loperamid jest w znacznym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Pomimo braku danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w tej grupie chorych chlorowodorek loperamidu należy stosować ostrożnie ze względu na spowolnienie metabolizmu pierwszego przejścia. Z tego powodu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie obserwować, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy działania toksycznego na ośrodkowy układ nerwowy.

U pacjentów z AIDS, stosujących produkt leczniczy Dissenten z powodu biegunki, należy przerwać leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów wzdęcia brzucha. Znane są pojedyncze doniesienia o występowaniu ostrego rozdęcia okrężnicy u chorych na AIDS leczonych loperamidem w przebiegu zarówno wirusowego, jak i bakteryjnego infekcyjnego zapalenia jelita grubego.

U pacjentów z biegunką, zwłaszcza u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku, może wystąpić odwodnienie i utrata elektrolitów. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru jest uzupełnienie odpowiednich płynów i elektrolitów.

Przedawkowanie produktu leczniczego Dissenten może prowadzić do zaparcia (patrz punkt 4.9).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania przedkliniczne wykazały, iż loperamid jest substratem P-glikoproteinowym.

Jednoczesne stosowanie loperamidu (dawki pojedyncza 16 mg) z chinidyną lub rytonawirem, które są inhibitorami P-glikoproteinowymi, skutkuje 2- do 3-krotnym zwiększeniem stężenia loperamidu w osoczu. Kliniczna zależność farmakokinetycznej interakcji loperamidu przyjmowanego w rekomendowanych dawkach z inhibitorami P-glikoproteinowymi jest nieznaną.

Jednoczesne podawanie loperamidu (dawka pojedyncza 4 mg) oraz itrakonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, spowodowało 3- do 4-krotne zwiększeniem stężenia loperamidu w osoczu. W tym samym badaniu inhibitor cytochromu CYP2C8, gemfibrozyl, zwiększał stężenie loperamidu mniej więcej 2-krotnie. Skojarzenie itrakonazolu i gemfibrozylu powodowało 4-krotny wzrost maksymalnego stężenia loperamidu i 13-krotne 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 podawanie loperamidu (dawka pojedyncza 16 mg) oraz ketokonazolu, inhibitora cytochromu CYP3A4 i glikoproteiny P, spowodowało 5-krotne zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu. Zwiększeniu temu nie towarzyszyło nasilone działanie farmakodynamiczne, co sprawdzono stosując pupilometrię.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania loperamidu z inhibitorami cytochromu P-450 (CYP450).

Jednoczesne podawanie loperamidu z desmopresyną podawaną doustnie skutkowało 3-krotnym zwiększeniem stężenia desmopresyny w osoczu, prawdopodobnie w związku z mniejszą ruchliwością przewodu pokarmowego.

Leki o podobnych właściwościach farmakologicznych mogą wzmacniać działanie loperamidu a leki przyspieszające przejście przez przewód pokarmowy mogą hamować jego działanie.

Jednoczesne stosowanie loperamidu z produktami leczniczymi spowalniającymi perystaltykę jelit (np. cholinolitykami) może nasilać działanie loperamidu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Pomimo braku dowodów na to, że chlorowoderek loperamidu posiada właściwości teratogenne lub embiotoksyczne, przed jego zastosowaniem w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią:

Małe ilości loperamidu mogą przenikać do mleka kobiecego, dlatego nie zaleca się stosowania loperamidu w okresie karmienia piersią.

Płodność:

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie leczenia biegunki chlorowodorkiem loperamidu może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

Bezpieczeństwo chlorowodoru loperamidu oceniono u 3076 dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych (z grupą kontrolną lub bez niej) chlorowodoru loperamidu stosowanego w leczeniu biegunki. Z tego 26 badań dotyczyło biegunki ostrej (N=2755), a 5 badań – biegunki przewlekłej (N=321).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (tj. o częstości występowania $\geq 1\%$) w badaniach klinicznych chlorowodoru loperamidu w biegunce ostrej były: zaparcie (2,7%), wzdęcia brzucha (1,7%), ból głowy (1,2%) i nudności (1,1%). W badaniach klinicznych w biegunce przewlekłej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (tj. o częstości występowania $\geq 1\%$) były: wzdęcia brzucha (2,8%), zaparcie (2,2%), nudności (1,2%) i zawroty głowy (1,2%).

W Tabeli 1 przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych u 3076 dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, którzy uczestniczyli w 31 badaniach klinicznych (z grupą kontrolną lub bez niej) chlorowodoru loperamidu w leczeniu biegunki ostrej lub przewlekłej. Z tego 26 badań dotyczyło biegunki ostrej (N=2755), a 5 badań – biegunki przewlekłej (N=321). Częstości występowania przedstawione w Tabeli 1 są zgodne z następującym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych podczas stosowania chlorowodoru loperamidu w badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Biegunka ostra (N=2755)	Biegunka przewlekła (N=321)
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Często	Niezbyt często
Zawroty głowy	Niezbyt często	Często
Zaburzenia przewodu pokarmowego		
Zaparcie, nudności, wzdęcia brzucha	Często	Często
Ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból w górnej części jamy brzusznej, wymioty	Niezbyt często	
Dyspepsja		Niezbyt często
Powiększenie obwodu brzucha	Rzadko	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	Niezbyt często	

Dane dotyczące działań niepożądanych po wprowadzeniu chlorowodoru loperamidu do obrotu

Ponieważ w procesie określania częstości występowania działań niepożądanych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu chlorowodoru loperamidu nie rozróżniono przewlekłej i ostrej biegunki oraz dorosłych i dzieci, poniżej wymienione działania niepożądane dotyczą obu wskazań i obu populacji pacjentów. Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu chlorowodoru

loperamidu do obrotu wymieniono poniżej według Klasyfikacji Układów i Narządów oraz Słownika Preferowanej Terminologii Medycznej dla Działalności Rejestracyjnej (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA):

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs anafilaktyczny) i reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia układu nerwowego: senność, utrata przytomności, osłupienie, obniżony poziom świadomości, wzmożone napięcie mięśniowe i zaburzenia koordynacji.

Zaburzenia oka: zwężenie źrenic.

Zaburzenia przewodu pokarmowego: niedrożność jelit (w tym niedrożność porażenna), okrężnica olbrzymia (w tym ostre rozdęcie okrężnicy), ból i uczucie piekącego języka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wykwity pęcherzowe (w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka i rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i świąd.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania chlorowodoru loperamidu oceniono u 607 pacjentów w wieku od 10 dni do 13 lat, którzy uczestniczyli w 13 badaniach klinicznych (z grupą kontrolną lub bez niej) dotyczących stosowania chlorowodoru loperamidu w leczeniu biegunki ostrej. Ogółem, profil działań niepożądanych w tej populacji pacjentów był podobny do profilu obserwowanego w badaniach klinicznych chlorowodoru loperamidu u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

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, w tym także przedawkowania względnego wskutek zaburzeń czynności wątroby, mogą wystąpić następujące objawy: depresja ośrodkowego układu nerwowego (której objawami są: otępienie (*stupor*), nieprawidłowa koordynacja, senność, zwężenie źrenic, wzmożone napięcie mięśniowe, depresja oddechowa oraz zaparcie. Dzieci są bardziej wrażliwe na skutki przedawkowania chlorowodoru loperamidu niż dorośli. Z tego względu zaleca się, aby lek znajdował się poza zasięgiem dzieci, ponieważ przypadkowe spożycie, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 4 lat, może wywołać zaparcie i zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z sennością i zwolnieniem częstości oddechów. W takiej sytuacji dziecko należy poddać ścisłej obserwacji lekarskiej przez 48 godzin.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu obejmuje płukanie żołądka, prowokowanie wymiotów, zastosowanie środków przeczyszczających lub wlewki doodbytniczej.

W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania jako antidotum należy podać nalokson. Jeśli to konieczne, wykonuje się powtórne wstrzyknięcie naloksonu po 1 do 3 godzin od podania poprzedniej dawki; należy bardzo dokładnie monitorować pacjenta przez co najmniej 48 godzin, aby upewnić się, czy nie wystąpiło u niego zaostrzenie objawów depresji ośrodkowego układu nerwowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące perystaltykę jelit.

Kod ATC: A07 DA03

Loperamid jest syntetyczną substancją o działaniu przeciwbiegunkowym do stosowania doustnego. Hamuje wybiórczo aktywność perystaltyczną jelit w wyniku bezpośredniego działania na podłużne i okrężne mięśnie gładkie ściany jelita poprzez oddziaływanie na neuronalne mechanizmy cholinergiczne i niecholinergiczne.

Badania na izolowanych narządach wykazały, że loperamid w sposób zależny od dawki zmniejsza aktywność perystaltyki jelit oraz może hamować skurcze wywołane przez stymulację prądem lub podanie nikotyny i prostaglandyn. Dalsze badania farmakologiczne wykazały, że loperamid działa silniej niż difenoksyilat, morfina lub kodeina, prowadząc do spowolnienia u myszy pasażu żołądkowo-jelitowego porcji węgla oraz zmniejsza u myszy i szczurów biegunkę wywołaną podaniem oleju rycynowego.

Loperamid stosowany u ludzi w dawkach terapeutycznych nie wywiera ogólnego działania opioidowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie maksymalne we krwi po podaniu doustnym występuje u ludzi po 4 godzinach. Okres półtrwania wynosi 7 do 15 godzin. W ciągu 3 dni 25% wchłoniętej dawki jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej oraz 1-2% z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej z kwasem glukuronowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane toksykologiczne wykazują, że loperamid charakteryzuje się łagodną toksycznością ostrą (LD_{50} po podaniu doustnym wynosi 185 mg/kg u szczurów, 105 mg/kg u myszy oraz 41,5 mg/kg u świnek morskich) oraz małą toksyczność przewlekłą (u szczurów i psów po podaniu doustnym). Produkt nie ma działania teratogennego (u szczurów i u królików po podaniu doustnym).

Brak przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorku winylu i aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 15 lub 30 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SPA - Societa Prodotti Antibiotici S.p.A.
Via Biella 8, 20143 Mediolan,
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0207

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.09.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.05.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO