

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DISSENTEN 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Loperamide cloridrato 2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il DISSENTEN è indicato per il trattamento sintomatico della diarrea acuta e delle riacutizzazioni della diarrea cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse vanno assunte con un po' di liquido.

Adulti e bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni

La dose iniziale è di 2 compresse (4 mg) per gli adulti e di 1 compressa (2 mg) per i bambini; in seguito 1 compressa (2 mg) dopo ciascuna evacuazione successiva di feci non formate (molli).

La dose massima giornaliera per gli adulti è di 8 compresse (16 mg). Per i bambini la dose deve essere correlata al peso corporeo (3 compresse/20 Kg) ma non deve superare un massimo di 8 compresse al giorno.

Diminuire la dose alla normalizzazione delle feci e interrompere il trattamento in caso di stipsi.

Attenzione: non usare per più di due giorni.

Bambini sotto i 6 anni di età

Dissenten non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

Danno renale

Nei pazienti con danno renale non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Nonostante non siano disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica, DISSENTEN deve essere usato con cautela in questi pazienti a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

DISSENTEN è controindicato nei bambini al di sotto dei 6 anni.

DISSENTEN non deve essere utilizzato come terapia primaria:

- nei pazienti con dissenteria acuta, caratterizzata da sangue nelle feci e febbre alta
- nei pazienti con colite ulcerosa acuta
- nei pazienti con colite pseudomembranosa associata all'uso di antibiotici ad ampio spettro
- nei pazienti con enterocoliti batteriche causate da organismi invasivi inclusi Salmonella, Shigella e Campilobacter.

In generale, l'uso di DISSENTEN è controindicato in tutti i casi in cui si deve evitare una inibizione della peristalsi a causa del possibile rischio di conseguenze significative quali ileo, megacolon e megacolon tossico. Qualora si manifestassero stipsi, distensione addominale o ileo interrompere immediatamente il trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento della diarrea con loperamide cloridrato è solo sintomatico. Ogni volta che può essere determinata un'eziologia di base, deve essere somministrato un trattamento specifico quando opportuno.

Nei pazienti con diarrea, specialmente nei bambini, può verificarsi deplezione di liquidi e di elettroliti. In questi casi la contromisura più importante è la somministrazione di un'adeguata terapia sostitutiva a base di liquidi e di elettroliti.

E' opportuno sospendere il trattamento con DISSENTEN se non si verifica un miglioramento nella sintomatologia clinica nell'arco delle 48 ore successive all'inizio della terapia e il paziente dovrebbe consultare il proprio medico.

I pazienti affetti da AIDS trattati con DISSENTEN per diarrea, devono sospendere la terapia ai primi segni di distensione addominale. In questi pazienti con colite infettiva di origine batterica o virale, trattati con loperamide cloridrato, si sono riscontrati isolati casi di stipsi con un aumento del rischio di megacolon tossico.

La loperamide cloridrato è soggetta ad un intenso metabolismo di primo passaggio. Nonostante non siano disponibili dati farmacocinetici sui pazienti con compromissione epatica, la loperamide cloridrato deve essere usata con cautela in questi pazienti a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio. Pertanto i pazienti con compromissione epatica dovrebbero essere attentamente monitorati onde evidenziare eventuali segnali di tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC).

In associazione al sovradosaggio, sono stati segnalati eventi cardiaci tra cui il prolungamento dell'intervallo QT e quello del complesso QRS, torsione di punta. Alcuni casi hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.9). Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada. È opportuno che i pazienti non superino la dose raccomandata e/o non protragano la durata raccomandata della terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati non clinici hanno dimostrato che loperamide è un substrato della P-glicoproteina. La somministrazione concomitante di loperamide (in dose singola da 16 mg) con chinidina o ritonavir, entrambi inibitori della P-glicoproteina, ha mostrato un aumento da 2 a 3 volte dei livelli plasmatici di loperamide. La rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica con gli inibitori della P-glicoproteina, quando loperamide viene somministrata ai dosaggi raccomandati, non è nota.

La somministrazione concomitante di loperamide (in dose singola da 4 mg) e di itraconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina, ha mostrato un aumento da 3 a 4 volte delle concentrazioni plasmatiche di loperamide. Nello stesso studio il gemfibrozil, un inibitore del CYP2C8, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche della loperamide di circa 2 volte. La combinazione di itraconazolo e gemfibrozil ha mostrato un aumento di 4 volte dei livelli plasmatici di picco di loperamide e un aumento di 13 volte dell'esposizione plasmatica totale. Questi aumenti non erano associati con effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC), come rilevato dai test psicomotori (ad esempio sonnolenza soggettiva e il test di sostituzione di simboli e cifre - Digit Symbol Substitution Test).

La somministrazione concomitante di loperamide (in dose singola da 16 mg) e ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina, ha determinato un aumento di 5 volte delle concentrazioni plasmatiche di loperamide. Questo aumento non era associato a un aumento degli effetti farmacodinamici, come rilevato dalla pupillometria.

Il trattamento concomitante con desmopressina per via orale ha determinato un aumento di 3 volte delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina, presumibilmente a causa di un rallentamento della motilità gastrointestinale.

Il trattamento con sostanze con proprietà farmacologiche simili può potenziare l'effetto della loperamide e i farmaci che accelerano il transito intestinale possono diminuirne l'effetto.

Si sconsiglia l'uso concomitante di inibitori del citocromo CYP 450.

4.6 Gravidanza e allattamento

Sebbene non vi siano indicazioni che loperamide cloridrato possieda proprietà teratogene o embriotossiche, i benefici terapeutici previsti devono essere valutati rispetto ai rischi potenziali prima di somministrare loperamide cloridrato durante la gravidanza, soprattutto nel corso del primo trimestre.

Piccole quantità di loperamide possono comparire nel latte materno umano. Pertanto loperamide cloridrato non è raccomandata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nel contesto di sindromi diarroiche trattate con loperamide cloridrato possono verificarsi stanchezza, capogiri o sonnolenza. Pertanto si consiglia di adottare cautela quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Adulti e bambini di età ≥ 12 anni

La sicurezza di loperamide cloridrato è stata valutata in 3076 adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno partecipato a 31 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea. Di questi, 26 studi erano sulla diarrea acuta (N=2755) e 5 sulla diarrea cronica (N=321).

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) segnalate più comunemente (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) nel corso degli studi clinici con loperamide cloridrato per il trattamento della diarrea acuta sono state: stipsi (2,7%), flatulenza (1,7%), cefalea (1,2%) e nausea (1,1%). Negli studi clinici per il trattamento della diarrea cronica le ADR riportate più comunemente (vale a dire con un'incidenza $\geq 1\%$) sono state: flatulenza (2,8%), stipsi (2,2%), nausea (1,2%) e capogiri (1,2%).

La tabella 1 presenta i risultati di 3076 soggetti adulti e bambini di età ≥ 12 anni che hanno preso parte a 31 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea. Di questi, in 26 studi si trattava di diarrea acuta (N=2755) e in 5 di diarrea cronica (N=321).

Le categorie di frequenza presentate nella Tabella 1 usano la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto rara ($< 1/10.000$).

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse riportate con l'uso di loperamide cloridrato dagli studi clinici in adulti e bambini di età ≥ 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Indicazione	
	Diarrea acuta (N=2755)	Diarrea cronica (N=321)
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Comune	Non comune
Capogiri	Non comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Stipsi, nausea, flatulenza	Comune	Comune
Dolore addominale, malessere addominale, secchezza della bocca	Non comune	Non comune
Dolore della parte superiore dell'addome, vomito	Non comune	
Dispepsia		Non comune
Distensione addominale	Rara	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea	Non comune	

Loperamide cloridrato, dati delle reazioni avverse post-marketing

Poiché il processo di determinazione delle ADR post-marketing di loperamide cloridrato non differenziava tra indicazioni di diarrea cronica e acuta o tra adulti e bambini, le reazioni avverse sotto elencate rappresentano le indicazioni combinate e le popolazioni soggetto. Le reazioni avverse identificate nel periodo post-marketing per loperamide cloridrato sono elencate attraverso la

Classificazione per sistemi e organi e il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MeDRA) secondo i Termini Preferiti (PT):

Disturbi del sistema immunitario: reazione di ipersensibilità, reazione anafilattica (incluso shock anafilattico), reazione anafilattoide.

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza, perdita di coscienza, stupore, depressione dei livelli di coscienza, ipertonia, coordinazione anomala.

Patologie dell'occhio: miosi.

Patologie gastrointestinali: ileo (incluso ileo paralitico), megacolon (incluso megacolon tossico), glossodinia, pancreatite acuta (frequenza non nota).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sindrome di eruzione bollosa (compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme), angioedema, orticaria, prurito.

Patologie renali e urinarie: ritenzione urinaria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di loperamide cloridrato è stata valutata su 607 pazienti di età compresa tra 10 giorni e 13 anni che hanno partecipato a 13 studi clinici controllati e non controllati con loperamide cloridrato utilizzata per il trattamento della diarrea acuta. In generale il profilo delle ADR in questa popolazione di pazienti è stato simile a quello osservato negli studi clinici con loperamide cloridrato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 12 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio, incluso quello causato da disfunzione epatica, possono manifestarsi depressione del SNC (stupore, anomalie della coordinazione, sonnolenza, miosi, ipertonia muscolare, depressione respiratoria), ritenzione urinaria e ileo. Nei soggetti che hanno ingerito dosi eccessive di loperamide, sono stati osservati eventi cardiaci quali il prolungamento dell'intervallo QT e quello del complesso QRS, torsione di punta, altre gravi aritmie ventricolari, arresto cardiaco e sincope (vedere paragrafo 4.4). Sono stati segnalati anche casi fatali. Il sovradosaggio può rendere manifesta la presenza della sindrome di Brugada.

I bambini possono essere più sensibili rispetto agli adulti agli effetti di un sovradosaggio da loperamide. Pertanto si raccomanda di tenere il prodotto al di fuori della loro portata perché una ingestione accidentale, specialmente nei bambini al di sotto dei 4 anni può causare stipsi e depressione del sistema nervoso centrale con sonnolenza e rallentamento del respiro. In tal caso il bambino va tenuto sotto attenta osservazione per 48 ore.

Trattamento

Misure in caso di sovradosaggio: lavanda gastrica, provocazione del vomito, clisma o somministrazione di lassativi.

Se insorgono sintomi di sovradosaggio, si può somministrare naloxone come antidoto. Poiché la durata d'azione di loperamide è più estesa di quella di naloxone (da 1 a 3 ore), potrebbe essere indicato il trattamento ripetuto con naloxone. Pertanto il paziente deve essere monitorato attentamente per almeno 48 ore per evidenziare un eventuale aggravamento della depressione del sistema nervoso centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipropulsivi, codice ATC: A07DA03.

La loperamide è una sostanza di sintesi ad effetto antidiarroico, utilizzabile per via orale. Essa agisce rallentando selettivamente la motilità intestinale, mediante un'azione diretta sulla muscolatura liscia longitudinale e circolare della parete intestinale, interagendo con i neuroni vegetativi intrinseci di tipo sia colinergico che non. Ricerche sperimentali su organi isolati hanno infatti messo in evidenza che la loperamide causa una riduzione dose-dipendente dell'attività peristaltica a livello ileale ed è in grado di inibire gli effetti spasmogeni indotti dalla stimolazione elettrica o dalla somministrazione di nicotina e prostaglandine. Altri studi farmacologici hanno dimostrato che la sostanza è più potente di difenossilato, morfina o codeina nel rallentare la progressione gastrointestinale di un bolo di carbone nel topo e nel ridurre in topi e ratti la diarrea da somministrazione di olio di ricino. Alle dosi terapeutiche la loperamide nell'uomo è priva di effetti oppiaceo-simili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale nell'uomo si osserva il picco dei livelli ematici entro 4 ore con un tempo di emivita compreso tra 7 e 15 ore. Buona parte (25%) viene escreta con le feci sotto forma immodificata entro 3 giorni, mentre nelle urine in tale periodo si trova l'1-2% come farmaco libero o coniugato con acido glicuronico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dal punto di vista tossicologico il preparato è dotato di modesta tossicità acuta (DL_{50} per os = 185 mg/kg nel ratto, 105 mg/kg nel topo, 41,5 mg/kg nella cavia) e bassa tossicità cronica (ratto e cane per os) ed è privo di attività teratogena (ratto e coniglio per os).

La valutazione non clinica in vitro e in vivo di loperamide non indica effetti significativi a carico dell'elettrofisiologia cardiaca entro l'intervallo di concentrazione terapeuticamente rilevante e a multipli significativi di questo intervallo (fino a 47 volte superiori). Tuttavia, a concentrazioni estremamente alte associate al sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4), loperamide comporta effetti elettrofisiologici cardiaci che consistono in aritmie e nell'inibizione dei canali del potassio (hERG) e del sodio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato; cellulosa microgranulare.

6.2 Incompatibilità

Non si conoscono incompatibilità chimiche o chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente blister in PVC opaco ed alluminio;
confezione da 30 compresse o da 15 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A. - Via Biella, 8 - 20143 MILANO.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DISSENTEN 2 mg 30 compresse AIC 023694021

DISSENTEN 2 mg 15 compresse AIC 023694058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DISSENTEN 2 mg compresse : decreto 1^a AIC 4/10/78

Rinnovo 1/6/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO