

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BELOPERA 2 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 2 mg loperamidiumchloridu.

Pomocné látky so známym účinkom: Jedna kapsula obsahuje 136,6 mg monohydrátu laktózy a 0,0043 mg azorubínu (E122).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsuly so sivým telom a tmavozeleným uzáverom. Kapsuly obsahujú biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BELOPERA je indikovaná na symptomatickú liečbu akútnej a chronickej hnačky. U pacientov s ileostómiou sa môže použiť na zníženie počtu a objemu stolíc a zahustenie ich konzistencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a deti vo veku od 6 do 17 rokov:

Akútna hnačka: úvodná dávka sú 2 kapsuly (4 mg) pre dospelých a 1 kapsula (2 mg) pre deti; potom sa podáva 1 kapsula (2 mg) po každej nasledujúcej riedkej stolici.

Chronická hnačka: úvodná dávka sú 2 kapsuly (4 mg) denne pre dospelých a 1 kapsula (2 mg) denne pre deti; táto dávka sa upravuje až do dosiahnutia 1-2 formovaných stolíc za deň, čo sa zvyčajne dosiahne udržiavacou dávkou 1-6 kapsúl (2 mg – 12 mg) denne.

Maximálna dávka pri akútnej a chronickej hnačke je 8 kapsúl (16 mg) denne pre dospelých; u detí je potrebné určiť dávku vo vzťahu k telesnej hmotnosti (3 kapsuly/20 kg), ale nemá sa prekročiť dávka 8 kapsúl denne.

Hmotnosť dieťaťa v kilogramoch (kg)	Maximálny počet kapsúl lieku BELOPERA 2 mg podaný za 1 deň
od 14 kg	maximálne 2 kapsuly
od 20 kg	maximálne 3 kapsuly
od 27 kg	maximálne 4 kapsuly

od 34 kg	maximálne 5 kapsúl
od 40 kg	maximálne 6 kapsúl
od 47 kg	maximálne 7 kapsúl
od 54 kg	maximálne 8 kapsúl

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na to, že farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii, u týchto pacientov je potrebné užívať liek BELOPERA s opatrnosťou kvôli zníženému metabolizmu pri prvom prechode pečeňou (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na loperamidiumchlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

BELOPERA sa nemá používať na primárnu liečbu:

- pri akútnej dyzentérii, ktorá je charakterizovaná prítomnosťou krvi v stolici alebo vysokou horúčkou,
- u pacientov s akútnou ulceróznou kolitídou,
- u pacientov s pseudomembranóznou kolitídou súvisiacou s užívaním širokospektrálnych antibiotík,
- u pacientov s bakteriálnou enterokolitídou spôsobenou invazívnymi organizmami vrátane rodov *Salmonella*, *Shigella* a *Campylobacter*.

BELOPERA sa nemá užívať, ak útlm peristaltiky môže viesť k možnému riziku následkov, ku ktorým patrí ileus, megakolón a toxický megakolón.

Pri zápche, abdominálnej dystenzii alebo rozvoji ilea sa musí liečba liekom BELOPERA ihneď ukončiť.

BELOPERA sa nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba hnačky liekom BELOPERA je iba symptomatická. Vždy, keď je možné diagnostikovať etiológiu, sa má v prípade potreby začať s príslušnou špecifickou liečbou.

Prioritou pri akútnej hnačke je prevencia alebo zvrátenie deplécie tekutín a elektrolytov. Toto je dôležité najmä u detí, u oslabených jedincov a starších pacientov s akútnou hnačkou. V takýchto prípadoch je podanie primeranej substitučnej liečby zameranej na doplnenie tekutín a elektrolytov najdôležitejším opatrením. BELOPERA sa nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov.

Ak sa pri akútnej hnačke nepozoruje klinické zlepšenie do 48 hodín, podávanie lieku BELOPERA sa má prerušiť a pacienti majú kontaktovať svojho lekára.

U pacientov s AIDS, u ktorých je hnačka liečená liekom BELOPERA, sa má liečba ukončiť pri prvých príznakoch abdominálnej dystenzie. U pacientov s AIDS a infekčnou kolitídou spôsobenou vírusmi a bakteriálnymi patogénmi, ktorí boli liečení loperamidiumchloridom, sa vyskytli izolované hlásenia zápchy so zvýšeným rizikom toxického megakolónu.

Vzhľadom na to, že farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii, je u týchto pacientov potrebné užívať liek BELOPERA s opatrnosťou vzhľadom na znížený metabolizmus pri prvom prechode pečenu. Tento liek sa musí užívať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene vzhľadom na to, že môže dôjsť k relatívnemu predávkovaniu vedúcemu k intoxikácii centrálného nervového systému (CNS).

V súvislosti s predávkovaním boli hlásené srdcové udalosti vrátane predĺženia intervalu QT a komplexu QRS a tzv. *torsades de pointes*. Predávkovanie môže odhaliť existujúci Brugadaov syndróm. Niektoré prípady sa skončili smrťou (pozri časť 4.9). Pacienti nemajú prekročiť odporúčanú dávku a/ani odporúčané trvanie liečby.

BELOPERA obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

BELOPERA obsahuje azorubín (E122), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Predklinické údaje preukázali, že loperamid je substrátom P-glykoproteínu.

Súbežné užívanie loperamidu (jednorazová dávka 16 mg) s chinidínom alebo ritonavírom, ktoré patria k inhibítorm P-glykoproteínu, vedie k dvoj- až trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie loperamidu. Klinický význam tejto farmakokinetickej interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu pri odporúčanom dávkovaní loperamidu nie je známy.

Súbežné užívanie loperamidu (jednorazová dávka 4 mg) a itrakonazolu, inhibítora CYP3A4 a P-glykoproteínu, vedie k troj- až štvornásobnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie loperamidu. Inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvyšuje v rovnakej štúdií plazmatickú koncentráciu loperamidu približne dvojnásobne. Kombinácia itrakonazolu a gemfibrozilu spôsobuje štvornásobné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií loperamidu a 13-násobné zvýšenie celkovej plazmatickej expozície. Na základe meraní psychomotorickými testami (napr. testom subjektívnej ospalosti a testom Digit Symbol Substitution Test) tieto zvýšenia nesúviseli s účinkom na CNS.

Súbežné užívanie loperamidu (jednorazová dávka 16 mg) a ketokonazolu, inhibítora CYP3A4 a P-glykoproteínu, vedie k päťnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií loperamidu. Toto zvýšenie nesúviselo so zvýšeným farmakodynamickým účinkom meraným pupilometriou.

Súbežná liečba perorálnym desmopresínom viedla k trojnásobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií desmopresínu, pravdepodobne vzhľadom na zníženú gastrointestinálnu motilitu.

Je pravdepodobné, že lieky s rovnakými farmakologickými vlastnosťami môžu zvyšovať účinok loperamidu a že lieky, ktoré urýchľujú gastrointestinálnu pasáž, môžu jeho účinok znižovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť podávania počas gravidity sa nepreukázala. Hoci nie sú žiadne náznaky, že loperamid má teratogénne alebo embryotoxické vlastnosti, rovnako ako pri iných liekoch sa neodporúča podávať liek BELOPERA počas gravidity, najmä počas prvého trimestra.

Dojčenie

Malé množstvá loperamidu sa môžu objaviť v mlieku dojčiacich matiek užívajúcich liek BELOPERA. Preto sa použitie lieku BELOPERA neodporúča dojčiacim ženám.

Tehotným a dojčiacim ženám je preto potrebné odporučiť konzultáciu s lekárom, týkajúcu sa vhodnej liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na začiatku liečby liekom BELOPERA sa môže vyskytnúť znížená pozornosť, únava, závraty alebo ospalosť. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhu strojov odporúča zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť loperamidiumchloridu bola hodnotená u 3 076 dospelých a detí vo veku ≥ 12 rokov, ktorí sa zúčastnili 31 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdií s loperamidiumchloridom používaným na liečbu hnačky. Z týchto sa 26 štúdií týkalo akútnej hnačky (N=2755) a 5 štúdií sa týkalo chronickej hnačky (N=321).

Najčastejšie hlásené (t.j. incidencia ≥ 1 %) nežiaduce účinky v klinických štúdiách s loperamidiumchloridom pri akútnej hnačke boli zápcha (2,7 %), flatulencia (1,7 %), bolesť hlavy (1,2 %) a nauzea (1,1 %).

V klinických štúdiách pri chronickej hnačke boli najčastejšie hlásené (t.j. incidencia ≥ 1 %) nežiaduce účinky flatulencia (2,8 %), zápcha (2,2 %), nauzea (1,2 %) a závraty (1,2 %).

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce účinky hlásené pri užívaní loperamidiumchloridu v klinických štúdiách (pri akútnej hnačke aj chronickej hnačke) alebo postmarketingovom sledovaní.

Klasifikácia frekvencie nežiaducich účinkov je nasledujúca:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Indikácie		
	Akútna hnačka (N=2755)	Chronická hnačka (N=321)	Akútna + chronická hnačka a postmarketingové sledovanie
Poruchy imunitného systému precitlivenosť ^a , anafylaktická reakcia ^a (vrátane anafylaktického šoku) a anafylaktoidná reakcia ^a			zriedkavé

Trieda orgánových systémov	Indikácie		
	Akútna hnačka (N=2755)	Chronická hnačka (N=321)	Akútna + chronická hnačka a postmarketingové sledovanie
Poruchy nervového systému bolesti hlavy závraty somnia ^a strata vedomia ^a , stupor ^a , znížená úroveň vedomia ^a , hypertónia ^a , poruchy koordinácie ^a	časté menej časté	menej časté časté	časté časté menej časté zriedkavé
Poruchy oka mióza ^a			zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu zápcha, nauzea, flatulencia abdominálna bolesť, abdominálny dyskomfort, sucho v ústach bolesť v nadbrušku, vracanie dyspepsia ileus ^a (vrátane paralytického ilea), megakolón ^a (vrátane toxického megakolónu ^b) abdominálna dystenzia akútna pankreatitída	časté menej časté menej časté zriedkavé	časté menej časté menej časté	časté menej časté menej časté menej časté zriedkavé zriedkavé neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva vyrážka bulózne erupcie ^a (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a multiformného erytému), angioedém ^a , žihľavka ^a , pruritus ^a	menej časté		menej časté zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest retencia moču ^a			zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania únava ^a			zriedkavé

^a Tento údaj je založený na postmarketingovom hlásení u loperamidiumchloridu.

Údaje v postmarketingovom hlásení nerozlišovali medzi chronickými a akútnymi indikáciami alebo dospelými a deťmi, preto bola frekvencia odhadnutá na základe všetkých klinických štúdií s loperamidiumchloridom, vrátane štúdií s deťmi ≤ 12 rokov (N=3683).

^b Pozri časť 4.4.

Pri nežiaducich účinkoch, kde nie sú uvedené frekvencie, nebol údaj sledovaný alebo nebol vyhodnotený ako nežiaduci účinok v tejto indikácii.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť loperamidiumchloridu bola hodnotená u 607 pacientov vo veku 10 dní až 13 rokov, ktorí sa zúčastnili 13 kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdií s loperamidiumchloridom pri liečbe akútnej hnačky. Nežiaduce účinky loperamidiumchloridu boli u tejto populácie všeobecne podobné tým, ktoré sa vyskytovali v klinických štúdiách s loperamidiumchloridom u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V prípade predávkovania (vrátane relatívneho predávkovania pri poruchách funkcie pečene) sa môže vyskytnúť útlm CNS (stupor, poruchy koordinácie, somnolencia, mióza, svalová hypertónia, útlm dýchania), retencia moču a ileus. Deti môžu byť citlivejšie voči účinkom na CNS ako dospelí.

U jednotlivcov, ktorí sa predávkovali loperamidom sa pozorovali srdcové udalosti, ako je predĺženie intervalu QT a komplexu QRS, tzv. *torsades de pointes*, iné závažné komorové arytmie, zastavenie srdca a synkopa (pozri časť 4.4). Boli hlásené aj smrteľné prípady. Predávkovanie môže odhaliť existujúci Brugadov syndróm.

Liečba

Ak sa objavia príznaky z predávkovania, je možné ako antidotum podať naloxón. Keďže trvanie účinku loperamidu je dlhšie ako účinok naloxónu (ktorý je 1 až 3 hodiny), podanie naloxónu je možné zopakovať. Pacient má byť aspoň 48 hodín starostlivo sledovaný, aby sa zaznamenal možný útlm CNS.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiaroidá, črevné antiinfektíva a antiflogistiká, antipropulzíva
ATC kód: A07DA03

Loperamid sa viaže na opioidné receptory črevnej steny. Následne spomaľuje uvoľňovanie acetylcholínu a prostaglandínov, a tým znižuje propulznú peristaltiku a predlžuje pasáž črevom. Loperamid zvyšuje tonus análneho sfinktera, čím znižuje inkontinenciu a nutkanie na stolicu. Vzhľadom na vysokú afinitu k črevnej stene a vysoký podiel metabolizácie pri prvom prechode pečeňou sa loperamid dostáva do systémového obehu iba vo veľmi malom množstve.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Väčšina loperamidu sa po perorálnom podaní vstrebáva z čreva, ale kvôli významnému metabolizmu pri prvom prechode pečeňou sa do systémového obehu dostane približne 0,3 %.

Distribúcia

Štúdie, ktoré sledovali distribúciu u potkanov, zaznamenali vysokú afinitu k črevnej stene s prednostnou väzbou na receptory pozdĺžnej svaloviny. Väzba loperamidu na plazmatické bielkoviny, najmä albumín, je 95 %. Neklinické údaje preukázali, že loperamid je substrát P-glykoproteínu.

Biotransformácia

Loperamid je takmer úplne vychytaný a metabolizovaný v pečeni, kde sa konjuguje a vylučuje žľou. Oxidatívna N-demetylácia je hlavnou cestou odbúravania loperamidu a je sprostredkovaná CYP3A4 a CYP2C8. Vzhľadom na vysoký podiel metabolizácie pri prvom prechode pečeňou sú plazmatické koncentrácie nezmeneného lieku extrémne nízke.

Eliminácia

Biologický polčas loperamidu je u človeka približne 11 hodín s rozpätím 9-14 hodín. Nezmenený loperamid a metabolity sa vylučujú prevažne stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie loperamidu u psov v denných dávkach až do 5 mg/kg/deň (30-násobok najvyššej dennej dávky pre človeka, maximum human use level, MHUL) a 40 mg/kg/deň (240-násobok MHUL) po 12 mesiacoch a u laboratórnych potkanov po 18 mesiacoch nepreukázali iný toxický účinok ako zníženie prírastku na hmotnosti a zníženie prijímania potravy. „No toxic effect levels“ (NTEL) predstavovali v týchto štúdiách 1,25 mg/kg/deň (8-násobok MHUL) u psov a 10 mg/kg/deň (60-násobok MHUL) u laboratórnych potkanov.

V štúdiách zameraných na akútnosť a chronicnosť sa nepreukázala žiadna špecifická toxicita. Výsledky *in vivo* a *in vitro* štúdií preukázali, že loperamid nie je genotoxický. Nebol preukázaný karcinogénny potenciál. V štúdiách zameraných na reprodukčnú toxicitu u potkanov bola pri veľmi vysokých dávkach loperamidu (40 mg/kg/deň – 240-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí) pozorovaná narušená fertilita a fetálne prežitie v súvislosti s maternálnou. Nižšie dávky nemali vplyv na zdravie matky alebo plodu a neovplyvnili peri- a postnatálny vývoj.

Z predklinického hodnotenia loperamidu *in vitro* a *in vivo* nevyplývajú žiadne významné elektrofyziologické účinky na srdce v jeho terapeuticky relevantnom rozsahu koncentrácií a vo významných násobkoch tohto rozsahu (až 47-násobok). V mimoriadne vysokých koncentráciách súvisiacich s predávkovaním (pozri časť 4.4) má však loperamid elektrofyziologické účinky na srdce vyplývajúce z inhibície draslíkových (hERG) a sodíkových prúdov a arytmií.

Predklinické účinky sa pozorovali iba v dávkach, ktoré znamenali značné navýšenie najvyšších dávok u človeka a ich význam pre klinické použitie je malý.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
mastenec
stearan horečnatý

Telo tvrdej želatínovej kapsuly:

azorubín (E122)
indigotín hliníkový lak (E132)
čierny oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Uzáver tvrdej želatínovej kapsuly:

indigotín hliníkový lak (E132)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 10 (1 x 10) tvrdých kapsúl

20 (1 x 20) tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

BELUPO, s.r.o.
Cukrová 14
811 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

49/0319/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. október 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023