

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NO-SPA 40 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 tableta obsahuje 40 mg drotaveríniumchloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Konvexné žlté tablety s označením „spa“ vyrazeným na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Spazmy hladkého svalstva spojené s ochorením žlčníka a žlčových ciest: cholelitiáza, cholangiolitiáza, cholecystitída, cholangitída, pericholecystitída, papilitída (zápal Vaterskej papily).
- Spazmy hladkého svalstva obličiek a močových ciest: nefrolitiáza, ureterolitiáza, pyelitída, cystitída, tenezmus močového mechúra.

Adjuvantná liečba pri:

- spastických stavoch gastrointestinálneho traktu: vredová choroba žalúdka a dvanástnika, gastritída, spazmy kardie a pyloru, enteritída, kolitída, spastická kolitída so zápchou a meteorizmus pri syndróme dráždivého čreva,
- tenznej bolesti hlavy,
- gynekologických poruchách – dysmenorea.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Obvyklá denná dávka je 120 – 240 mg v 2 – 3 rozdelených dávkach.

Pediatrická populácia

Použitie drotaverínu u detí sa v klinických štúdiách nehodnotilo. Tento liek je kontraindikovaný u detí mladších ako 1 rok (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné zlyhávanie funkcie obličiek alebo pečene.
- Závažná srdcová insuficiencia (syndróm nízkeho srdcového výdaja).
- Deti mladšie ako 1 rok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podávanie lieku pri hypotenzii si vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pediatrická populácia

Použitie drotaverínu u detí sa v klinických štúdiách nehodnotilo. Tento liek je kontraindikovaný u detí mladších ako 1 rok (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory fosfodiesterázy, napr. papaverín, znižujú antiparkinsonický účinok levodopy. Drotaverín môže znížiť antiparkinsonický účinok levodopy, môže teda zhoršiť tremor a rigiditu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o gravidných pacientkach. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu ani na embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3). Napriek tomu je pri predpisovaní tohto lieku gravidným ženám potrebná opatrnosť.

Dojčenie

U zvierat sa vylučovanie drotaverínu do mlieka neskúmalo. Preto sa podávanie drotaverínu počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri perorálnom podávaní odporúčaných terapeutických dávok sa nedokázalo ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. V prípade skúsenosti s akýmkoľvek nežiaducimi účinkami je potrebné individuálne zvážiť dopad na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené podľa tried orgánových systémov a na základe frekvencie výskytu sa delia na:

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).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: nauzea, zápcha.

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy, vertigo, nespavosť.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: palpitácie, hypotenzia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: alergické reakcie (angioedém, urtikária, vyrážka, pruritus) (pozri časť 4.3).

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

Symptómy

Predávkovanie drotaverínom sa spája s poruchami srdcového rytmu a vedenia vzruchu vrátane kompletnej blokády Tawarových ramienok a zastavenia srdca, ktoré môže byť smrteľné.

Liečba

V prípade predávkovania je nevyhnutné pacienta pozorne sledovať. Liečba má byť symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy; papaverín a deriváty;
ATC kód: A03AD02.

Mechanizmus účinku

Drotaverín je izochinolínový derivát, ktorého výrazný spazmolytický účinok spočíva v inhibícii fosfodiesterázy IV (PDE IV). PDE IV je enzým zodpovedný za hydrolýzu cAMP na AMP. Inhibícia tohoto enzýmu vedie k zvýšenej koncentrácii cAMP, čím sa spúšťa celá kaskáda mechanizmov ako je uvedené ďalej v texte. Vysoká koncentrácia cAMP aktivuje cAMP-dependentnú proteínkinázu fosforylujúcu kinázu ľahkých myozínových reťazcov (myosin light chain kinase, MLCK). Fosforylácia MLCK vedie k zníženiu jej afinity ku komplexu Ca^{2+} - kalmodulín a neaktívna forma MLCK udržuje sval v stave relaxácie. cAMP tiež ovplyvňuje koncentráciu cytoplazmatického Ca^{2+} stimuláciou transportu vápenatých iónov do extracelulárneho priestoru a do sarkoplazmatického

retikula. Toto zníženie koncentrácie vápenatých iónov v cytoplazme prostredníctvom cAMP vysvetľuje jeho antagonistické účinky voči vápniku.

In vitro inhibuje drotaverín PDE IV, ale nie izoenzy my PDE III a PDE V. PDE IV sa javí ako enzým zodpovedný za zníženie kontraktility hladkého svalstva, čo naznačuje, že selektívne inhibítory PDE IV môžu byť účinné v terapii hypermotility a mnohých chorôb spojených so spastickými stavmi gastrointestinálneho traktu.

Enzým zodpovedný za hydrolýzu cAMP v srdcovej a cievnej svalovine je predovšetkým PDE III, čo vysvetľuje, prečo je drotaverín účinné spazmolytikum bez terapeutického vplyvu na srdcovocievny systém a závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa maximálna plazmatická koncentrácia drotaverínu dosahuje približne po 45 – 60 minútach, čo naznačuje rýchlu absorpciu drotaverínu. Dávka 37 mg drotaverínu bola podaná perorálne v 20 ml vodného roztoku. Na základe merania rádioaktivity sa zistilo, že dochádza k takmer úplnej absorpcii. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne 45 – 90 min po podaní, počas absorpcie je 12 min. Po perorálnom podaní 80 mg drotaveríniumchloridu sa maximálna plazmatická koncentrácia (136 – 320 ng/ml) dosahuje po 2 h.

Distribúcia

Drotaverín a/alebo jeho metabolity takmer neprechádzajú placentárnou bariérou.

In vitro sa drotaverín viaže vo veľkej miere (95 – 98 %) na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín, γ - a β -globulíny a na α -(HDL)-lipoproteíny.

Biotransformácia

Drotaverín sa takmer kompletne metabolizuje O-deetyláciou na monofenolické zlúčeniny. Tieto metabolity sa rýchlo konjugujú s kyselinou glukurónovou. Hlavným metabolitom je 4'-deetyldrotaverín. Taktiež sa zistili 6'-deetyldrotaverín a 4'-deetyldrotaverín.

Drotaverín podlieha u človeka metabolizmu prvého prechodu pečeňou a len 65 % dávky sa dostane do systémového obehu v nezmenenej forme.

Pre stanovenie farmakokinetických parametrov u človeka sa použil 2-kompartmentový model.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie drotaverínu je 16 – 22 hodín.

Počas 168 hodín po i. v. podaní sa približne 41 – 45 % vylučuje močom, 31 – 36 % stolicou. V inej štúdií sa zistilo, že močom sa vylučuje 54 – 73 % a stolicou len 10 – 32 % drotaverínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje vychádzajúce z nasledujúcich štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí:

- Opierajúc sa o štúdie *in vitro* a *in vivo*, drotaverín nevyvolal oneskorenie ventrikulárnej repolarizácie.
- Drotaverín bol zbavený genotoxického potenciálu v rozsahu *in vitro* a *in vivo* štúdií mutagenity, t. j. v Amesovom teste, v teste na myšacom lymfóme a v mikronukleárnom teste na potkanoch.

- Drotaverín nemá vplyv na fertilitu potkanov ani na embryonálny/fetálny vývoj potkanov a králikov.

Akútna toxicita

Výsledky získané pri pokusoch na albínskych myšiach sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Zlúčenina	LD ₅₀ (mg/kg)		
	i. v.	s. c.	p. o.
papaverín	31,0	290,0	> 2 000,0
perparín	27,0	> 1 000,0	> 3 000,0
drotaverín (izodihydroperparín)	19,0	95,0	1 000,0

Z tabuľky vyplýva, že najväčší rozdiel medzi akútnou toxicitou sledovaných izochinolínových derivátov je v prípade subkutánneho podania, toto je zrejme dôsledkom ľahšej absorpcie hydratovaných derivátov.

Chronická toxicita a teratogenita

Drotaverín sa podával perorálne v dávkach 8 – 16 mg/kg počas štyroch mesiacov psom a laboratórnym potkanom, zvieratá boli vždy rozdelené do dvoch skupín. U žiadneho zo zvierat sa počas trvania štúdie nevyskytli žiadne abnormality. Histologické hodnotenie po ukončení štúdie nedokázalo nijaké prejavy toxicity. V prípade podávania drotaverínu brezivým samiciam potkanov tieto porodili normálne mláďatá v bežnom termíne.

V inej štúdii sa drotaverín podával perorálne v 6 opakovaných dávkach 10 mg/kg/deň medzi 7. – 12. dňom brezivým samiciam F1-generácie inbredných potkanov kmeňa *R-Amsterdam* bez škodlivého vplyvu na plod; nezistil sa žiadny prípad smrti alebo malformácie.

Z týchto údajov vyplýva, že drotaverín nemá žiadne teratogénne ani embryotoxické účinky. Drotaverín sa skúmal z hľadiska embryotoxicity a teratogenity aj na albínskych potkanoch kmeňa *Wistar* a na morčatách. Nezistili sa žiadne rozdiely v porovnaní s kontrolnou skupinou zvierat, ktorým sa drotaverín nepodával. Počet pôrodov zostal v norme a nezistili sa žiadne malformácie; tieto údaje sú tiež platné pre druhú generáciu týchto pokusných zvierat, a preto sa drotaverín u zvierat môže považovať za bezpečný z hľadiska embryotoxicity a teratogenity. Aj ďalšie výsledky získané na potkanoch sú v zhode s vyššie uvedenými údajmi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearan horečnatý
mastenec
povidón
kukuričný škrob
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom obale pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blister alebo PP fľaša s PE zátkou a dávkovačom.

Obsah balenia:

- PVC/ALU blister: 20, 24, 100, 1 000 tabliet.
- PP fľaša s dávkovačom: 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

73/0745/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. december 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. apríl 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021