

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

NO-SPA forte 80 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 tableta obsahuje 80 mg drotaveríniumchloridu

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

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Konvexné žlté tablety s označením „NOSPA“ vyrazeným na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Spazmy hladkého svalstva spojené s ochorením žlčníka a žľových 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	( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ ),
zriedkavé	( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ ),
veľmi zriedkavé	( $< 1/10000$ ),

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<sup>2+</sup>-kalmodulín a neaktívna forma MLCK udržuje sval v stave relaxácie. cAMP tiež ovplyvňuje koncentráciu cytoplazmatického Ca<sup>2+</sup> 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,  $\gamma$ - a  $\beta$ -globulíny a na  $\alpha$ -(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 <sub>50</sub> (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 štúdií 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.

Obsah balenia: 10, 20, 24 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

73/0039/01-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. február 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. máj 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021