

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NO-SPA 40 mg/2 ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg drotaveríniumchloridu.

Pomocné látky so známym účinkom: disiričitan sodný (E 223), etanol (pozri časť 4.4).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry svetlozelenožltý sterilný roztok so špecifickou vôňou.

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 (ak nie je možné podať pacientom tablety) pri:

- spastických stavoch gastrointestinálneho traktu: vredová choroba žalúdka a dvanástnika, gastritída, spazmy kardie a pyloru, enteritída, kolitída,
- gynekologických poruchách – dysmenorea.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Obvyklá priemerná denná dávka je 40 – 240 mg (v 1 – 3 rozdelených dávkach) intramuskulárne
Pri akútnej kolike (obličkovej a/alebo žlčníkovej) spôsobenej kameňmi: 40 – 80 mg intravenózne.

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Intramuskulárne alebo intravenózne podanie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1; precitlivenosť na disiričitan (pozri časť 4.4).
- Závažné zlyhávanie funkcie obličiek alebo pečene.
- Závažná srdcová insuficiencia (syndróm nízkeho výdaja).
- Deti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podávanie lieku pri hypotenzii si vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

V prípade intravenózneho podávania musí byť pacient v ležiacej polohe pre hroziace riziko kolapsu.

Pri podávaní injekcie drotaverínu gravidným ženám je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.6).

Tento liek obsahuje disiričitan sodný (E 223), etanol a sodík

Tento liek obsahuje disiričitan sodný (E 223), ktorý môže zriedkavo vyvolať u senzitivných ľudí – najmä, ak majú v anamnéze astmu alebo alergiu – závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktického šoku) a bronchospazmus. Ak je pacient alergický na disiričitany, NO-SPA 40 mg/2 ml sa nesmie podať (pozri časť 4.3).

Tento liek obsahuje 132 – 792 mg etanolu pri zvyčajnej dávke 40 – 240 mg (v 1 až 3 rozdelených dávkach) podanej intramuskulárne. Pri dávke 40 – 80 mg podanej intravenózne je obsah etanolu 132 – 264 mg. Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom. Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich a tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke (2ml), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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. Drotaverín sa nesmie použiť v priebehu pôrodu.

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

Po parenterálnom podaní, najmä intravenóznom, sa neodporúča viesť vozidlo ani obsluhovať stroje do 1 hodiny po podaní.

Pacientov treba upozorniť, aby tieto potenciálne nebezpečné činnosti nevykonávali ani v prípade, ak sa

u nich vyskytne závrat.

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).

Neznáme: u pacientov liečených injekčnou formou sa zaznamenal anafylaktický šok, ktorý bol v niektorých prípadoch smrteľný.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste podania injekcie.

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 hydrolyzu 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 izoenzýmy 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 hydrolyzu 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.

Po intravenóznom podaní je terminálny eliminačný polčas materskej zlučieniny asi 2,4 h. Počas 168 h sa po intravenóznom podaní približne 41 – 45 % vylučuje močom a 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 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 albinotických 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

disiričitan sodný (E 223)
etanol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 – 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Odlamovacie ampulky z hnedého skla, PVC vložka.

Obsah balenia: 5, 25, 50 ampuliek.

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

73/0746/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. december 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júl 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021