

## 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:

Každá ampulka obsahuje disiričitan sodný (E 223) a 132 mg etanolu (alkoholu) (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 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 (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 senzitívnych 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 132 mg/2 ml etanolu (alkoholu) v 1 ampulke, čo je 66 mg /1 ml etanolu (alkoholu), čo zodpovedá 6.6 w/v (%).

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

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

Inhibitory 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 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 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 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. Po intravenóznom podaní je terminálny eliminačný polčas materskej zlúčeniny 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 <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 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**

09/2023