

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NO-SPA 40 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje drotaverini hydrochloridum 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Žluté konvexní tablety se zelenavým či oranžovým nádechem, na jedné straně vyraženo „SPA“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Spasmy hladkého svalstva různé etiologie:

- spazmy hladkého svalstva spojené s onemocněním žlučových cest: cholelithiasis, cholangiolithiasis, cholecystitis, cholangiitis, pericholecystitis, papillitis;
- močové cesty: renální kolika, nephrolithiasis, ureterolithiasis, pyelitis, cystitis, tenesmy močového měchýře.

Jako pomocný přípravek při:

- spastických stavech gastrointestinálního traktu - syndrom dráždivého tračníku, spasmy kardie a pyloru, spastická zácpa nebo meteorismus, gastritis, enteritis, colitis, vředová choroba žaludku a duodena, pancreatitis;
- gynekologických obtížích - dysmenorrhoea, adnexitis;
- bolestech hlavy vaskulárního původu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí: Obvyklá denní dávka je 120 - 240 mg perorálně ve 2 - 3 dílčích dávkách.

Pediatrická populace: Použití drotaverinu u dětí nebylo hodnoceno v klinických studiích.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Závažná jaterní nebo ledvinová nedostatečnost.
- Závažná srdeční nedostatečnost (syndrom nízkého srdečního výdeje).
- Děti mladší 1 roku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě hypotenze je při podávání tohoto léčiva nutné dbát zvýšené pozornosti. Vzhledem k přítomnosti laktosy by tento přípravek neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy. Použití drotaverinu u dětí nebylo hodnoceno v klinických studiích.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory fosfodiesterázy, jako je papaverin, snižují antiparkinsonický účinek levodopy. Pokud je drotaverin podáván spolu s levodopou, může dojít ke zhoršení ztuhlosti a třesu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se podávání drotaverinu těhotným pacientkám. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky vzhledem k těhotenství a embryonálnímu/fetálnímu vývoji (viz bod 5.3, Neklinické bezpečnostní údaje). Přesto by měl být přípravek těhotným ženám předepisován se zvýšenou opatrností.

Kojení

Vylučování drotaverinu do mateřského mléka nebylo zkoumáno v rámci žádné studie na zvířatech. Proto se nedoporučuje podávat drotaverin během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je zapotřebí poučit, že pokud se u nich vyskytne závrať, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako např. řízení vozidla nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: alergické reakce (angioedém, kopřivka, vyrážka, svědění) (viz bod 4.3).

Poruchy nervového systému:

Vzácné: bolest hlavy, závrať, nespavost.

Není známo: točení hlavy.

Srdeční poruchy:

Vzácné: palpitace, hypotenze.

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: nauzea, zácpa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Předávkování drotaverinem bylo spojeno s poruchami srdečního rytmu a srdečního vedení včetně úplné raménkové blokády a srdeční zástavy, která může být fatální.

V případě předávkování má být pacient pečlivě monitorován a měla by být zavedena symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu, papaverin a deriváty, drotaverin, ATC kód: A03AD02.

Výrazný spasmolytický účinek drotaverinu spočívá v inhibici fosfodiesterázy (PDE). Fosfodiesteráza je enzym zodpovědný za hydrolýzu cAMP na AMP. Inhibice tohoto enzymu vede ke zvýšení koncentrace cAMP, což uvádí do chodu celou kaskádu mechanismů, jak je uvedeno dále v textu.

Vysoká koncentrace cAMP aktivuje cAMP dependentní proteinkinázu fosforylující kinázu lehkého řetězce myosinu (MLCK - myosin light chain kinase). Fosforylace MLCK vede ke snížení její afinity pro komplex Ca^{2+} -kalmodulin a inaktivní forma MLCK udržuje sval v relaxovaném stavu. cAMP rovněž ovlivňuje koncentraci cytoplazmatického Ca^{2+} stimulací transportu vápenatých iontů do extracelulárního prostoru a do sarkoplazmatického retikula. Toto snížení koncentrace vápenatých iontů v cytoplazmě působí proti relaxačnímu efektu drotaverinu a vysvětluje tedy jeho antagonistické účinky.

In vitro inhibuje drotaverin PDE IV bez dalšího účinku na izoenzymy PDE III a PDE V. PDE IV se zdá být velmi důležitý enzym pro snížení kontraktilní aktivity hladké svaloviny, což naznačuje, že selektivní inhibitory PDE IV by mohly být účinné v terapii poruch ve smyslu hypermotility a celé řady chorob spojených se spastickými stavy gastrointestinálního traktu. Enzym zodpovědný za hydrolýzu cAMP v srdeční a cévní svalovině je především PDE III, což vysvětluje, proč je drotaverin účinné spasmolytikum bez vážných kardiovaskulárních účinků a s výraznou terapeutickou aktivitou v této oblasti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U člověka je maximální plazmatické koncentrace drotaverinu dosaženo přibližně po 45 - 60 minutách, což naznačuje rychlou absorpci drotaverinu. Dávka 37 mg drotaverinu byla podána perorálně ve 20 ml vodného roztoku. Na základě měření radioaktivity bylo odhadnuto, že dochází k téměř úplné absorpci. V jiné studii byla naměřena maximální plazmatická koncentrace 45 - 90 min po podání, poločas absorpce činí 12 min. Po perorálním podání 80 mg drotaverin-hydrochloridu je dosaženo maximální plazmatické koncentrace po 2 hod (tj. 136 -320 ng/ml). Drotaverin a jeho metabolity téměř neprocházejí placentární bariérou.

In vitro se drotaverin váže ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny, tj. z 95-98%, především na albumin, γ - a β -globuliny a na α -(HDL)-lipoproteiny.

Drotaverin je téměř kompletně metabolizován přes O-desetylaci na monofenolické sloučeniny. Tyto metabolity jsou rychle konjugovány s kyselinou glukuronovou. Hlavním metabolitem je 4'-desetyldrotaverin. Rovněž byl nalezen 6'-desetyldrotaverin.

Drotaverin podléhá u člověka metabolismu prvního průchodu játry a pouze 65 % dávky se dostane nezměněno do systémového oběhu.

Pro stanovení farmakokinetických parametrů u člověka byl použit 2-kompartmentový matematický model. Terminální eliminační poločas drotaverinu činí 16 hodin.

Během 168 hodin po perorálním podání se přibližně 51-58% vylučuje močí a 39-48% stolicí. V jiné studii bylo zjištěno, že močí se vylučuje 54-73% a stolicí pouze 10-32% drotaverinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

AKUTNÍ TOXICITA:

Výsledky získané při pokusech na albinotických myších jsou shrnuty v následující tabulce:

Sloučenina	LD ₅₀ (mg/kg)		
	i.v.	s.c.	p.o.
Papaverin	31,0	290,0	>2000,0
Perparin	27,0	> 1000,0	>3000,0
Drotaverin (Isodihydroperparin)	19,0	95,0	1000,0

Z tabulky vyplývá, že největšího rozdílu mezi akutní toxicitou studovaných izochinolinových derivátů je dosaženo v případě subkutánního podání, toto je zřejmě důsledkem snadnější absorpce hydratovaných derivátů.

TESTY CHRONICKÉ TOXICITY A TERATOGENITY:

Drotaverin byl podáván perorálně v dávkách 8 - 16 mg/kg po dobu 4 měsíců psům a laboratorním potkanům, zvířata byla vždy rozdělena do dvou skupin. Všechna zvířata byla bez známek jakékoli abnormality po celou dobu studie. Histologické hodnocení po ukončení studie nevykázalo žádné známky toxicity. Samice potkanů, kterým byl podáván drotaverin po dobu březosti, porodily normální mláďata v běžném termínu.

V jiné studii byl drotaverin podáván perorálně v 6 opakovaných dávkách ve výši 10 mg/kg/den mezi 7.-12. dnem březosti samicím F1 generace inbredních potkanů kmene R Amsterdam bez škodlivého vlivu na plod; nebyl zjištěn žádný případ smrti nebo malformace.

Z těchto údajů vyplývá, že drotaverin nemá teratogenní ani embryotoxické účinky.

Drotaverin byl zkoumán z hlediska embryotoxicity a teratogenity rovněž na albinotických potkanech kmene Wistar a na morčatech. Nebyly nalezeny rozdíly ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat, které nebyl drotaverin podáván. Počet porodů zůstal v normě a nebyly zjištěny malformace. Tyto údaje jsou rovněž platné pro druhou generaci pokusných zvířat, a proto může být drotaverin považován za bezpečný z hlediska embryotoxicity a teratogenity.

Rovněž další výsledky získané na potkanech jsou ve shodě s výše uvedenými údaji.

Neklinické bezpečnostní údaje

Neklinické údaje získané na základě následujících farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka:

- drotaverin neindukoval žádné prodloužení komorové repolarizace v *in vitro* a *in vivo* testech;
- drotaverin neměl genotoxický potenciál v testech mutagenity *in vitro* a *in vivo*, t.j. Ames test, Mouse Lymphoma Assay a Micronucleus test u potkanů;
- drotaverin nemá žádný účinek na fertilitu potkanů ani na embryonální/fetální vývoj potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, mastek, povidon, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička
velikost balení: 20, 24 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

73/085/71-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 11. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2023