

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DROTAMED
40 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg drotaveríniumchloridu.
Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 53,2 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Žlté alebo žltozelené, okrúhle, bikonvexné tablety. Priemer tablety 7 mm, hrúbka tablety 3,3-3,7 mm.

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 kardia 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 3 - 6 tabliet (120 - 240 mg) užitých perorálne v 2 - 3 rozdelených dávkach.

Pediatrická populácia: Použitie drotaverínu u detí nebolo v klinických štúdiách vyhodnotené.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- ťažké zlyhanie obličiek alebo pečene
- ťažká 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.

Použitie drotaverínu u detí nebolo v klinických štúdiách vyhodnotené.

Pomocné látky

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

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 alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, ani na embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3). Napriek tomu je pri predpisovaní 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 nebolo dokázané ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V prípade skúsenosti s akýmikoľvek nežiaducimi účinkami je pre vedenie vozidiel a obsluhu strojov potrebné individuálne zváženie.

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: bolesti hlavy, vertigo a 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

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

V prípade predávkovania musí byť pacient pozorne sledovaný, 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). Fosfodiesteráza 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 (MLCK - myosin light chain kinase). Fosforylácia MLCK vedie k zníženiu jej afinity ku komplexu Ca^{2+} - kalmolulín 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 kalciumu.

In vitro inhibuje drotaverín PDE IV, ale nie izoenzýmy PDE III a PDE V. PDE IV sa javí ako enzým zodpovedný za zníženie kontraktibility hladkého svalstva, čo naznačuje, že selektívne inhibitory 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 vážnych 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 je 45 - 90 minút po podaní, počas absorpcie je 12 minút. Po perorálnom podaní 80 mg drotaveríniumchloridu sa maximálna plazmatická koncentrácia (136-320 ng/ml) dosahuje po 2 hodinách.

Drotaverín a/alebo jeho metabolity takmer neprechádzajú placentárnou bariérou.

Distribúcia

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 je takmer kompletne metabolizovaný O-dezetyláciou na monofenolické zlúčeniny. Tieto metabolity sa rýchlo konjugujú s kyselinou glukurónovou. Hlavným metabolitom je 4'-dezetyldrotaverín. Taktiež sa zistili 6'-dezetyldrotaverín a 4'-dezetyldrotaverín.

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

Eliminácia

Pre stanovenie farmakokinetických parametrov u človeka bol použitý 2-kompartmentový model. Koncový 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 bolo zistené, že močom sa vylučuje 54 – 73 % a stolicou len 10 – 32 % drotaverínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

- Opierajúc sa o *in vitro* a *in vivo* štúdie, drotaverín nevyvolal oneskorenie ventrikulárnej repolarizácie.
- Drotaverín nevykazoval genotoxický účinok v *in vitro* a *in vivo* štúdiách mutagenity, t.j. v Amesovom teste, v teste myšacieho TK+/- lymfómu a v mikronukleus teste na potkanoch.
- Drotaverín nemá vplyv na fertilitu potkanov, a ani na embryonálny/fetálny vývoj potkanov a králikov.

Akútna toxicita

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

Zlúčenina	LD ₅₀ (mg/kg)		
	i.v.	s.c.	p.o.
Papaverín	31,0	290,0	> 2000,0
Perparín	27,0	> 1000,0	> 3000,0
Drotaverín (Izodihydroperparín)	19,0	95,0	1000,0

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.

Testy chronickej toxicity a teratogenity

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 gravidným samiciam potkanov, porodili normálne mláďatá v bežnom termíne.

V inej štúdií bol drotaverín podávaný perorálne v 6 opakovaných dávkach 10 mg/kg/deň medzi 7.-12. dňom gravidným samiciam F1 generácie inbredných potkanov kmeňa *R Amsterdam* bez škodlivého vplyvu na plod; nebol zistený žiadny prípad smrti alebo malformácie.

Z týchto údajov vyplýva, že drotaverín nemá žiadne teratogénne, ani embryotoxické účinky.

Drotaverín bol skúmaný z hľadiska embryotoxicity a teratogenity aj na albinotických potkanoch kmeňa *Wistar* a na morčatách. Neboli zistené žiadne rozdiely v porovnaní s kontrolnou skupinou zvierat, ktorým sa drotaverín nepodával. Počet pôrodov zostal v norme a neboli zistené 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

Monohydrát laktózy, kukuričný škrob, povidón K-25, mastenec, stearan horečnatý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 tabliet v PVC/Al blistroch zabalených v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

CANDE s.r.o.
E. Belluša 6752/4
921 01 Piešťany
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

73/0328/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2019