

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spironolactone Orion 25 mg
Spironolactone Orion 50 mg
Spironolactone Orion 100 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 25 mg, 50 mg nebo 100 mg spironolactonum.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy odpovídající 57 mg laktosy (25 mg tableta), 114 mg laktosy (50 mg tableta) nebo 228 mg laktosy (100 mg tableta).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

25 mg: bílá až téměř bílá, kulatá, hladká tableta se zkosenými hranami, s půlicí rýhou, o průměru 7 mm, kód ORN85.

50 mg: bílá až téměř bílá, kulatá, hladká tableta se zkosenými hranami, s půlicí rýhou, o průměru 9 mm, kód ORN213.

100 mg: bílá až téměř bílá, kulatá, hladká, mírně vypouklá tableta s půlicí rýhou, o průměru 11 mm, kód ORN352.

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba chronického systolického srdečního selhání (NYHA III-IV) jako přídatná léčba ke standardní terapii
- Léčba edémů způsobených nefrózou, pokud je jiná léčba edémů neúčinná, zvláště pokud existuje podezření na hyperaldosterismus
- Léčba ascitů a edémů souvisejících s dekompenzovanou jaterní cirhózou, portální hypertenzí nebo jiným jaterním onemocněním, pokud je jiná léčba edémů neúčinná, zvláště pokud existuje podezření na hyperaldosterismus
- Léčba hypertenze, jako přídatná léčba u pacientů neodpovídajících adekvátně na jiná antihypertenziva
- Primární hyperaldosteronismus

4.2 Dávkování a způsob podání

Denní dávka může být užívána v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. Tablety je třeba užívat s jídlem (kvůli lepší absorpci). Během léčby je třeba monitorovat sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu (viz bod 4.4).

Dospělí:

- Chronické srdeční selhání (NYHA III-IV): Počáteční dávka pro pacienty se závažným srdečním selháním (NYHA III-IV) je obvykle 25 mg/den, v kombinaci se standardní terapií u pacientů s hladinou sérového draslíku ≤ 5 mmol/l a sérového kreatininu ≤ 220 mikromol/l. Jestliže dojde k retenci tekutiny a přetrvává ještě 8 týdnů po zahájení léčby, a jestliže hladina sérového draslíku zůstává < 5 mmol/l, dávky spironolaktonu mohou být zvýšeny na 50 mg jednou denně. Hladiny draslíku a kreatininu musejí být po 1 týdnu zhodnoceny. Pokud hladina draslíku stoupne na 5,5 mmol/l nebo sérový kreatinin stoupne nad 220 mikromolů/l, dávku spironolaktonu je třeba snížit na 25 mg každý druhý den nebo spironolakton vysadit. Pokyny k monitorování sérového draslíku a kreatininu viz bod 4.4. „Hyperkalemie u pacientů s chronickým srdečním selháním“
- Edematózní stavy: Obvyklá dávka je 25 až 100 mg/den. V závažných případech může být dávka zvýšena až na 200 mg/den. Při závažných edematózních stavech, např. spojených s jaterní cirhózou, je možné krátkodobé podání denních dávek 200 až 400 mg.
- Léčba hypertenze: Obvyklá dávka je 50 až 100 mg/den. Plného terapeutického účinku je většinou dosaženo během 2 týdnů léčby. To musí být bráno v úvahu při úpravě dávky.
- Léčba primárního hyperaldosteronismu: 100 až 400 mg/den v předoperační přípravě. Pokud pacienta nelze operovat, terapeutickou dávku je třeba snížit na nejnižší účinnou dávku.

Starší pacienti:

- Obvykle není potřeba přizpůsobit dávkování, pokud pacient netrpí renálním nebo jaterním selháním.

Děti:

- Úvodní dávka je 3 mg/kg tělesné hmotnosti dítěte/den. Při dlouhodobé léčbě nebo léčbě v kombinaci s jinými diuretiky je dávka 1 až 2 mg/kg/den.

Renální selhání (viz také bod 4.4):

- Opatrnosti je třeba při podávání spironolaktonu pacientům se středně závažným renálním selháním (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min)
- Pacientům se závažným renálním selháním (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) nesmí být spironolakton podáván.

Jaterní selhání (viz také bod 4.4):

- U pacientů s jaterním selháním jsou metabolismus a eliminace spironolaktonu zpomaleny. U těchto pacientů není potřeba přizpůsobovat počáteční dávkování.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na spironolakton nebo na kteroukoli pomocnou látku

Hyperkalemie

Hyponatremie

Addisonova krize

Akutní a chronické renální selhání, clearance kreatininu nižší než 30 ml/min

Anurie

Porfyrie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během léčby přípravkem musejí být pravidelně kontrolovány koncentrace sérových elektrolytů a renální funkce.

Riziko hyperkalemie je vyšší u starších pacientů, u pacientů s renálním nebo jaterním selháním a při kombinaci spironolaktonu s ACE inhibitory, blokátory angiotenzinu II a jinými diuretiky. U těchto pacientů musejí být pečlivě kontrolovány koncentrace sérového draslíku (viz také bod 4.5).

Hyperkalemie může být smrtelná. Je velmi důležité monitorovat a upravovat sérové hladiny draslíku u pacientů s chronickým srdečním selháním užívajících spironolakton. Tito pacienti nesmějí užívat jiná draslík šetřící diuretika. Pacienti se sérovým draslíkem > 3,5 mmol/l nesmějí užívat perorální doplňky draslíku. Kontrola draslíku a kreatininu je doporučena 1 týden po zahájení léčby nebo zvýšení dávky spironolaktonu, měsíčně po první 3 měsíce léčby, poté kvartálně po dobu 1 roku, dále každých 6 měsíců. Léčba musí být ukončena nebo přerušena při hladině sérového draslíku > 5 mmol/l nebo sérového kreatininu > 220 mikromolů/l.

Doplňky draslíku, náhražky soli obsahující draslík nebo dieta bohatá na draslík není z důvodu rizika hyperkalemie doporučena (viz také bod 4.5).

U pacientů s jaterní cirhózou byla hlášena během užívání spironolaktonu hypochloremická metabolická acidóza s hyperkalemií i přesto, že pacienti měli normální funkci ledvin. Pacienti s jaterní cirhózou i ostatní pacienti s rizikem acidózy musejí být pečlivě monitorováni.

Zvláštní pozornost je doporučena při léčbě diabetických pacientů s renálním poškozením.

Opatrnost je doporučena při léčbě ascitů, aby hmotnost pacienta neklesala rychleji než 1 kg denně (zvýšenou diurézou).

U pacientů s peptickými vředy může spironolakton narušit hojení vředů a proto by měl být u těchto pacientů užíván pouze po pečlivém uvážení.

Spironolakton způsobil nebo stimuloval růst nádorů u pokusných zvířat. To musí být při používání přípravku bráno v úvahu. Tento účinek může být způsoben hormonálními změnami, které jsou stejné jaké jsou u člověka (viz bod 5.3).

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Spironolakton snižuje riziko hypokalemie způsobené jinými diuretiky a v případě potřeby může být kombinován s další diuretickou léčbou.

Opatrnosti je třeba při anestézii pacientů užívajících spironolakton. Spironolakton snižuje oběhové účinky noradrenalinu. Účinek nedepolarizujících svalových relaxancií může být zesílen.

Spironolakton má synergický účinek s jinými antihypertenzivy.

Současné užívání s doplňky draslíku (draslík obsahující minerální přípravky, dieta bohatá na draslík nebo náhražky kuchyňské soli), jinými draslík šetřícími diuretiky, ACE inhibitory, blokátory angiotenzinu II, blokátory aldosteronu, heparinem nebo nízkomolekulárním heparinem může vést s závažné hyperkalemii (viz bod 4.4).

Kombinace spironolaktonu a ACE inhibitorů je možná u pacientů se srdečním selháním NYHA III-IV, pokud se ukáže efektivní a pokud jsou pečlivě kontrolovány hladiny sérového draslíku a kreatininu.

Acetylsalicylová kyselina (ne v nízkých protitrombotických dávkách) a nesteroidní antirevmatika (NSAID) mohou v kombinaci zpomalit eliminaci metabolitů spironolaktonu, oslabit diuretický účinek a zvýšit riziko hyperkalemie.

Účinek warfarinu může být při současné léčbě se spironolaktonem slabší.

Při současné léčbě se spironolaktonem může být clearance digoxinu snížena a poločas digoxinu zvýšen. Je doporučena opatrnost při kombinaci digoxinu a spironolaktonu, jelikož spironolakton může také v určité míře změnit výsledky testů hladiny sérového digoxinu.

Při současném užívání spironolaktonu může být změněna eliminace lithia a je doporučena kontrola jeho koncentrace.

Tacrolimus může způsobit hyperkalemii, kterou spironolakton může zhoršit. Při kombinovaném užití musejí být pečlivě kontrolovány koncentrace draslíku.

Metabolity spironolaktonu mohou změnit výsledky některých fluorometrických testů (např. stanovení kortisolu).

Spironolakton ruší antineoplastický účinek mitotanu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

O účinku spironolaktonu na plodnost nejsou dostupné žádné klinické údaje. Studie na zvířatech prokázaly poškození fertility u samic (viz bod 5.3), u samců nejsou k dispozici žádná data.

Údaje o užívání a bezpečnosti spironolaktonu během těhotenství jsou nedostatečné. Ve studiích na potkanech spironolakton způsobil feminizaci samčích mláďat. Užívání spironolaktonu v těhotenství musí být zabráněno.

Aktivní metabolit spironolaktonu kanrenon je vylučován v nízkých koncentracích do mateřského mléka.

Účinek přípravku Spironolactone Orion na novorozence / kojence není známý. Musí být zhodnocením přínosu kojení pro dítě a léčby pro matku rozhodnuto, zda přerušit kojení anebo ukončit léčbu přípravkem Spironolactone Orion.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Především na počátku léčby a po úpravě dávkování se mohou objevit závratě nebo únava, které mohou snížit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Především při dlouhodobé léčbě musí být brána v úvahu možná hyperkalemie. U pacientů s jaterní cirhózou se vyskytla hyperchloremická acidóza. Léčba vysokými dávkami spironolaktonu může způsobit hyponatremii a dehydrataci. U pacientů s renálním selháním může spironolakton dále zhoršit renální funkci. Pokud zřetelně stoupá koncentrace kreatininu, léčba spironolaktonem musí být ukončena. Během léčby spironolaktonem může v určitém rozsahu klesat koncentrace urátu. Neurologické nežádoucí účinky jako je zmatenost, bolest hlavy a apatie se vyskytují zejména u pacientů s jaterní cirhózou.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$);

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				Benigní tumory prsu
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, leukopenie (také agranulocytóza)	
Poruchy metabolismu a výživy		Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hyperkalemie a hyponatremie	Dehydratace	
Psychiatrické poruchy		Zmatenost	Apatie, změny libida	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestézie	Závratě	
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální poruchy, nevolnost, průjem, zvracení			
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Suchá pokožka	Kožní vyrážka, pruritus, kopřivka		Alopecie, hypertrichóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Křeče v nohách		
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšení koncentrace sérového kreatininu	Akutní renální selhání	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie, napětí v prsou, menstruační poruchy, impotence			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Ospalost			
Vyšetření		Zvýšená koncentrace reninu		

4.9 Předávkování

Akutní předávkování spironolaktonem může způsobit únavu, zmatenost, zvracení, ataxii, závratě, kožní vyrážku a průjem. Chronické předávkování může způsobit hyperkalemii a hyponatremii. Jednotlivá dávka 625 mg vyvolala mírnou intoxikaci následovanou vyprázdněním žaludku. První pomoc při

předávkování je podání aktivního uhlí, v případě potřeby i opakovaně. Pokud k předávkování došlo před krátkou dobou a požitá množství spironolaktону je značné, je třeba uvážit vyprázdnění žaludku gastrickou laváží. Léčba předávkování je většinou symptomatická, je indikováno monitorování srdeční funkce, elektrolytové rovnováhy a funkce ledvin. Specifické antidotum spironolaktону není známé.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonist aldosteronu

ATC kód: C03DA01

Spironolakton je kompetitivní antagonist aldosteronu. Váže se kompetitivně na receptory v distálních tubulech a tak brání syntéze proteinu důležitého pro transport K^+ a Na^+ iontů.

Spironolakton má diuretický a draslík šetřící účinek, zvyšuje exkreci sodíku a vody a zadržuje draslík a hořčík. Spironolakton také inhibuje adrenokortikální biosyntézu aldosteronu u pacientů s primárním hyperaldosteronismem. Účinek spironolaktону závisí na aldosteronu: čím vyšší je koncentrace aldosteronu v organizmu, tím silnější je odpověď na spironolakton.

Účinky spironolaktону jsou účinky léčivé látky i jejích aktivních metabolitů, jako je kanrenon. Pokud je exkrece aldosteronu nadměrná, např. kvůli jaterní cirhóze nebo při užívání diuretik, spironolakton zvyšuje exkreci sodíku a vody a snižuje exkreci draslíku. Pokud je exkrece aldosteronu normální, diuretický a draslík šetřící účinek spironolaktону je slabý. Koncentrace krevního cukru, cholesterolu a triglyceridů zůstávají nezměněny. Spironolakton má také antiandrogenní účinek: slabě zabraňuje androgenům vazbě na jejich receptory a inhibuje enzym 17- α -hydroxylázu důležitý pro syntézu androgenů.

Chronické srdeční selhání: Randomizovaná Aldactonová Evaluační Studie (RALES) byla multinárodní, dvojitě zaslepená studie s 1 663 pacienty s injekční frakcí $\leq 35\%$, se srdečním selháním NYHA IV v minulých 6 měsících, se srdečním selháním NYHA III-IV v době randomizace. U všech pacientů bylo předepsáno užívání kličkových diuretik a, pokud byl tolerován, ACE inhibitor.

Pacienti s výchozí hladinou sérového kreatininu > 220 mikromolů/l nebo s nedávným zvýšením o 25% nebo s výchozí hladinou sérového draslíku $> 5,0$ mmol/l byli vyloučeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 na skupinu užívající spironolakton 25 mg perorálně jednou denně a na skupinu s placebem. Pacientům, kteří snášeli dávku 25 mg jednou denně, byla podle klinické indikace dávka zvýšena na 50 mg jednou denně. Pacientům, kteří nesnášeli dávku 25 mg jednou denně, byla dávka snížena na 25 mg každý druhý den. Primárním cílem studie RALES bylo hodnocení doby do úmrtí z jakékoli příčiny. Studie RALES byla ukončena předčasně, s průměrnou dobou sledování 24 měsíců, vzhledem k významnému vlivu na mortalitu zjištěnému v plánované předběžné analýze.

Spironolakton ve srovnání s placebem snížil riziko úmrtí o 30% ($p < 0,001$; 95% konfidenční interval 18% až 40%). Spironolakton snížil riziko srdečního úmrtí, především náhlého úmrtí a úmrtí z progresivního srdečního selhání ve srovnání s placebem o 31% ($p < 0,001$; 95% konfidenční interval 18% až 42%).

Spironolakton rovněž snížil riziko hospitalizace ze srdeční příčiny (definována jako zhoršení srdečního selhání, angina pectoris, ventrikulární arytmie nebo infarkt myokardu) o 30% ($p < 0,001$; 95% konfidenční interval 18% až 41%). Ve skupině spironolaktону se skupina NYHA na konci studie zlepšila u 41% pacientů a zhoršila u 38% ve srovnání s placebovou skupinou, u které bylo zlepšení u 33% a zhoršení u 41% ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Spironolakton se v gastrointestinálním traktu dobře vstřebává (70 – 80%). Jeho biologická dostupnost je vyšší při užívání po jídle než při užívání nalačno a dosahuje 25 až 70%. Maximální koncentrace je dosaženo průměrně za 1 až 2 hodiny po požití, distribuční objem je 14,4 l/kg. Vazba na bílkoviny je vyšší než 90% a clearance 100 ml/kg/min. Eliminační poločas spironolaktonu je 1,3 až 2 hodiny.

Spironolakton podléhá značnému metabolismu po prvním průchodu. Je metabolizován na kanrenon, 7 α -thiomethyl-spironolakton a další částečně aktivní metabolity. Eliminační poločas těchto metabolitů je okolo 15 hodin, tak je významně prodloužen účinek léku. Spironolakton je vylučován močí a ve stejném poměru biliární exkrecí ve stolici, hlavně ve formě metabolitů.

Plného diuretického účinku spironolaktonu je obvykle dosaženo během 2 až 3 dnů od zahájení léčby. Diuréza přetrvává ještě 2 až 3 dny po ukončení léčby. U starších pacientů může být clearance spironolaktonu snížena a poločas zvýšený.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Spironolakton a jeho metabolity přecházejí přes placentární bariéru. Podání spironolaktonu samicím potkanů během gestace způsobilo feminizaci samčích mláďat.

Ve 3 vrzích reprodukční studie, ve které samice potkanů dostávaly dávky 15 a 50 mg spironolaktonu/kg/den, se neprojevily žádné účinky na páření a fertilitu, ale bylo zaznamenáno malé zvýšení výskytu mrtvě narozených mláďat při dávkách 50 mg/kg/den. Při injekčním podání spironolaktonu (100 mg/kg/den po dobu 7 dnů, i.p.) samicím potkanů se vyskytlo při léčbě prodloužení estrogenového cyklu, prodloužení říje a vyvolání nepřetržité říje během 2 týdnů po léčbě. Tyto účinky byly spojeny s opožděným ovariálním folikulárním vývojem a se snížením hladin cirkulujících estrogenů, předpokládá se poškození páření, fertility a fekundy. Spironolakton (100 mg/kg/den), podávaný i.p. samicím myši během 2-týdenního kohabitačního období s neléčenými samci snížil počet pářených samic, které nezabřezly (tento účinek může být způsobený inhibicí ovulace) a snížil počet implantovaných embryí u samic, které zabřezly (tento účinek může být způsobený inhibicí implantace). Při podávání dávek 200 mg/kg/den se také prodloužila latentní perioda páření.

Výsledky testů na genotoxicitu a mutagenitu byla mírně rozporuplné. Při metabolické aktivaci spironolaktonu byly hlášeny některé testy mutagenity u savců in vitro jako negativní a jiné testy mutagenity u savců in vitro byly neprůkazné (ale slabě pozitivní). Při metabolické aktivaci spironolaktonu byl kalium-kanreonát shledán pozitivní v testech mutagenity u savců in vitro, neprůkazný v jiných a negativní v dalších testech.

Spironolakton podávaný ve vysokých dávkách po dlouhou dobu způsoboval tumory u potkanů. Význam tohoto zjištění pro klinickou praxi není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon 25

Polysorbát 80

Silice máty peprné

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

HDPE plastová lahvička s uzávěrem, 30 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Spiro nolactone Orion 25 mg : 50/055/12-C
Spiro nolactone Orion 50 mg : 50/056/12-C
Spiro nolactone Orion 100 mg : 50/057/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.1.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.1.2012