

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Verospiron 50 mg, **tvrdé tobolky**

Verospiron 100 mg, **tvrdé tobolky**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tobolka obsahuje 50 mg nebo 100 mg spironolactonum.

Pomocné látky: monohydrát laktosy, oranžová žlut' (pouze u přípravku Verospiron 100 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tvrdé tobolky.

Popis přípravku:

Verospiron 50 mg, tvrdé tobolky: tvrdé želatinové neprůhledné tobolky, vrchní část žlutá, spodní část bílá, uvnitř bílý jemný prášek.

Verospiron 100 mg, tvrdé tobolky: tvrdé želatinové neprůhledné tobolky, vrchní část oranžová, spodní část žlutá, uvnitř bílý jemný prášek.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

- Přídavná léčba u srdečního selhání a arteriální hypertenze.
- Ascites a edémy při jaterní cirhóze.
- Primární hyperaldosteronismus (diagnóza a léčba).
- Edémy při nefrotickém syndromu.
- Ascites při maligním nádoru.
- Hypokalemie, pokud pacienti nemohou být léčeni jiným způsobem terapie nebo jako prevence hypokalemie u pacientů léčených digitalisem, pokud jiné metody nejsou vhodné nebo dostačující.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Obvykle se denní dávka Verospironu podává po jídle v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. Užití jedné denní dávky nebo první denní dávky se doporučuje ráno.

#### **Primární hyperaldosteronismus:**

- Pro stanovení diagnózy
  - a) Dlouhý test: spironolakton se podává v denní dávce 400 mg po dobu 3 až 4 týdnů. Korekce hypokalemie a hypertenze dokazuje předpoklad primárního hyperaldosteronismu.
  - b) Krátký test: Spironolakton se podává v denní dávce 400 mg po dobu 4 dnů. Pokud se hladina draslíku v séru zvyšuje během podávání Verospironu a snižuje při přerušení jeho podávání, je třeba vzít v úvahu předpokládanou diagnózu primárního hyperaldosteronismu.
- Léčba

V předoperační přípravě se podává spironolakton v dávce 100 - 400 mg denně. Pokud pacienta nelze operovat, je možná dlouhodobá udržovací terapie nejnižšími účinnými dávkami. V takovém případě se iniciální dávkování snižuje každých 14 dní až do dosažení minimální účinné dávky. Při dlouhodobé terapii je vhodné kombinovat spironolakton s dalšími diuretiky, aby se snížil výskyt nežádoucích účinků.

#### Edémy (městnané srdeční selhání, nefrotický syndrom)

*Dospělí:* úvodní denní dávka je obvykle 100 mg (25 - 200 mg) v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. Pokud jsou podávány vyšší dávky, je možné kombinovat Verospiron s jiným diuretikem působícím proximálněji v renálním tubulu. Dávka Verospironu má zůstat nezměněna.

#### Ascites při maligním nádoru

Úvodní dávka je obvykle 100 - 200 mg denně. V závažných případech je možné dávku postupně zvyšovat až na 400 mg/den. Poté, co se edém dostane pod kontrolu, je třeba individuálně stanovit udržovací dávku.

#### Ascites a edémy při jaterní cirhóze

Dávka 100 mg/den, pokud je poměr Na/K v moči vyšší než 1,0. Pokud je nižší než 1,0, pak 200-400 mg /den. Udržovací dávku je třeba individuálně stanovit.

#### Přídavná léčba při arteriální hypertenzi

Úvodní dávka je 50 - 100 mg denně v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Terapie má trvat nejméně 2 týdny, protože maximální antihypertenzivní účinek nastupuje po dvou týdnech léčby. Poté může být dávka přizpůsobena individuální odpovědi pacienta.

#### *Hypokalemie*

Pokud suplementace draslíku nebo jiné draslík šetřící metody nejsou dostačující, podává se 25-100 mg denně.

#### *Děti*

Úvodní dávka je 1 - 3 mg/kg tělesné hmotnosti dítěte denně v jedné nebo ve 2 - 4 dílčích dávkách. V případě udržovací léčby nebo v kombinaci s jinými diuretiky se má dávka snížit na 1 - 2 mg/kg.

#### *Starší pacienti*

Obvykle není potřeba přizpůsobit dávkování. Nicméně u starších pacientů je třeba vzít v úvahu riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

#### *Renální selhání*

V případě poškození renálních funkcí (glomerulární filtrace <30 ml/min) je třeba dle potřeby snížit dávku spironolaktonu nebo frekvenci jeho podávání. V případě závažného renálního selhání (glomerulární filtrace <10 ml/min) je spironolakton kontraindikovaný (viz bod 4.3).

### **4.3 Kontraindikace**

- přecitlivělost na spironolakton nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku

- anurie
- akutní renální selhání
- závažné poškození renálních funkcí (glomerulární filtrace <10 ml/min)
- hyperkalemie
- hyponatremie
- Addisonova choroba
- těhotenství
- kojení.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Spironolakton je třeba podávat s velkou opatrností, pokud základní onemocnění zvyšuje náchylnost ke vzniku acidózy a/nebo hyperkalemie.
- U pacientů s diabetickou nefropatií je riziko vzniku hyperkalemie.
- Léčba spironolaktonem může způsobit přechodné zvýšení BUN, zvláště u pacientů s preexistujícím renálním poškozením a hyperkalemií. Spironolakton může způsobit reverzibilní hyperchloremickou metabolickou acidózu. Proto je potřeba u pacientů s poškozením ledvin a jater a u starších pacientů monitorovat v pravidelných intervalech renální funkce a hladiny elektrolytů v séru.
- Léčba spironolaktonem může ovlivnit stanovení digoxinu v séru a plasmatické hladiny kortizonu a epinefrinu.
- Během léčby spironolaktonem je zakázána konzumace alkoholických nápojů.
- Podle literatury může v experimentech na zvířatech při dlouhodobém podávání dávek mnohonásobně vyšších, než je maximální dávka u člověka, dojít k rozvoji karcinomu a myeloidní leukémie. Proto je třeba předcházet zbytečnému dlouhodobému podávání spironolaktonu.
- V případě intolerance laktosy je třeba vzít v úvahu, že jedna 50 mg tobolka obsahuje 128 mg monohydrátu laktosy a jedna 100 mg tobolka obsahuje 255 mg monohydrátu laktosy. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli užívat tento léčivý přípravek.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání Verospironu s jinými kalium šetřícími diuretiky, ACE inhibitory, antagonisty receptoru angiotensinu II, blokátory aldosteronu, doplňky draslíku a dietou bohatou na draslík nebo náhradami soli s obsahem draslíku může vést k závažné hyperkalemii.

**Imunosupresivní léky**, cyklosporin a takrolimus mohou zvýšit riziko hyperkalemie způsobené Verospironem.

**Cholestyramin** může také zvýšit riziko hyperkalemie a hyperchloremické metabolické acidózy.

**Tricyklická antidepresiva a antipsychotika** mohou zvýšit hypotenzivní efekt Verospironu.

**Antihypertenziva:** Vyskytuje se potenciace účinku antihypertenziv, pokud je do léčebného režimu přidán Verospiron, a může být proto potřeba snížit jejich dávku a poté ji dle potřeby přizpůsobit. Protože ACE inhibitory snižují tvorbu aldosteronu, nemají být běžně používány s Verospironem, zvláště u pacientů se známým renálním poškozením.

Současné užívání s glycerol-trinitrátem a ostatními nitráty nebo vazodilatancii může ještě více snížit tlak krve snížený Verospironem.

**Alkohol, barbituráty, narkotika:** mohou potencovat ortostatickou hypotenzi způsobenou spironolaktonem.

**Kortikosteroidy, ACTH:** mohou zintenzívnit elektrolytovou depleci, zvláště hypokalemii.

**Presorické aminy (například norepinefrin):** spironolakton snižuje cévní odpověď na norepinefrin. Proto je potřeba opatrnost u pacientů, kteří podstupují regionální nebo celkovou anestezii, pokud jsou léčeni Verospironem.

**Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):** u některých pacientů může podání NSAID snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzivní účinek kličkových, kalium šetřících a thiazidových diuretik. Kombinace NSAID, např. indometacinu, s kalium šetřícími diuretiky byla spojena se závažnou hyperkalemií. Proto je potřeba pacienty, kteří jsou léčeni současně Verospironem a NSAID pečlivě sledovat, aby se zjistilo, zda je dosaženo žádaného diuretického účinku.

**Digoxin:** spironolakton může zvýšit biologický poločas digoxinu. To může vést ke zvýšení sérové hladiny digoxinu a následné digitalisové toxicity. Může být potřeba snížit dávku digoxinu při současném podávání Verospironu a pacienta je třeba pečlivě monitorovat, aby se předešlo hyper- nebo hypodigitalizaci.

**Laboratorní testy:** v literatuře se objevilo několik hlášení o možné interferenci radioesejí digoxinu se spironolaktonem nebo jeho metabolity. Jejich klinická významnost není jasná.

**Lithium:** lithium se obecně nemá podávat s diuretiky. Diuretika snižují renální clearance lithia a zvyšují riziko lithiové toxicity.

**Karbenoxolon** může způsobit retenci sodíku a tím snížit účinnost spironolaktonu. Je třeba se vyhnout současnému užití těchto látek.

**Karbamazepin** může vést při současném užití s diuretiky ke klinicky významné hyponatremii.

V případě současného podání **antihistaminika** terfenadinu s Verospironem se zvyšuje díky hypokalemii a dalším elektrolytovým nerovnováhám riziko ventrikulárních arytmií.

Verospiron může snížit antikoagulační účinek **kumarinových derivátů**.

Verospiron může snížit účinek **analogů GnRH**.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

*Těhotenství:* Spironolakton je kontraindikovaný.

*Kojení:* Spironolakton je kontraindikovaný. Pokud je podání spironolaktonu nezbytné, kojení musí být přerušeno a je třeba zahájit alternativní metodu výživy dítěte.

Spironolakton a jeho metabolity procházejí placentární bariérou a jsou vylučovány do mateřského mléka.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na počátku terapie je nutné se na individuálně dlouhou dobu vyhnout řízení a obsluze nebezpečných strojů. Později je třeba omezení stanovit individuálně.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou prezentovány dle MedDRA systému orgánových tříd za užití MedDRA klasifikace výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### **Poruchy krve a lymfatického systému**

*Velmi vzácné:* agranulocytoza, eosinofilie, trombocytopenie.

### **Poruchy imunitního systému**

*Vzácné:* hypersenzitivita.

### **Endokrinní poruchy**

*Velmi vzácné:* hirsutismus.

### **Poruchy metabolismu a výživy**

*Velmi časté:* hyperkalemie (u pacientů s renálním selháním a u pacientů se současně podávanými přípravky s obsahem draslíku).

*Časté:* hyperkalemie (u starších pacientů, u diabetiků a pacientů užívajících ACE inhibitory).

*Vzácné:* hyponatremie, dehydratace, porfyrie.

*Četnost neznámá:* hyperchloremická acidoza.

### **Poruchy nervového systému**

*Méně časté:* zmatenost, somnolence (u pacientů s jaterní cirhózou), bolest hlavy.

*Velmi vzácné:* paralýza, paraplegie způsobená hyperkalemií.

### **Srdeční poruchy**

*Velmi časté:* arytmie způsobené hyperkalemií (u pacientů s renálním selháním a u pacientů, kteří zároveň užívají přípravky s obsahem draslíku).

### **Cévní poruchy**

*Velmi vzácné:* vaskulitida.

*Četnost neznámá:* hypotenze.

### **Gastrointestinální poruchy**

*Časté:* nauzea, zvracení.

*Vzácné:* gastritida, žaludeční vřed, duodenální vřed, gastrointestinální krvácení, bolest břicha, průjem.

### **Poruchy jater a žlučových cest**

*Velmi vzácné:* hepatitida.

### **Poruchy kůže a podkožní tkáň**

*Vzácné:* vyrážka, kopřivka.

*Velmi vzácné:* alopecie, ekzém, erythema annulare, systémový lupus erythematoses.

### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň**

*Velmi vzácné:* osteomalacie.

**Poruchy ledvin a močových cest** *Velmi vzácné:* akutní renální selhání.

### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

*Velmi časté:* snížení libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie (u mužů); napětí prsou, zvětšení prsou, poruchy menstruace (u žen).

*Časté:* infertilita v případě užívání vysokých dávek (450 mg/den).

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

*Méně časté:* astenie, únava.

### **Vyšetření**

*Velmi vzácné:* snížení hladiny urey v krvi.

Nežádoucí účinky obvykle vymizí po přerušení terapie.

## **4.9 Předávkování**

Příznaky: somnolence, duševní zmatenost, poruchy elektrolytů.

Léčba: symptomatická, specifické antidotum není známo. Je třeba udržovat vodní, elektrolytovou a acido-bazickou rovnováhu: podávání kalium nešetřících diuretik, parenterální podání glukóosy + insulinu, v závažných případech je třeba provést hemodialýzu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonist aldosteronu.

ATC skupina: C03DA01.

Spironolakton je kompetitivní antagonist aldosteronu. Působí v distálních tubulech ledvin, inhibuje retenci vody a  $\text{Na}^+$  a exkreci  $\text{K}^+$  způsobenou aldosteronem. Nejen zvyšuje exkreci  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  a snižuje exkreci  $\text{K}^+$ , ale také inhibuje exkreci  $\text{H}^+$  do moči. Výsledkem jeho diuretického působení je též účinek na snížení krevního tlaku.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Spironolakton se po p.o. podání dobře absorbuje a je metabolizován na aktivní metabolity: metabolity obsahující síru (80%) a kanrenon (20%). Ačkoliv je plasmatický poločas spironolaktonu krátký (1,3 hodiny), biologické poločasy jeho aktivních metabolitů jsou dlouhé (v rozmezí 2,8 – 11,2 hodin). Eliminace metabolitů je primárně močí a sekundárně biliární exkrecí ve stolici.

Po podání 100 mg spironolaktonu denně po dobu 15 dní u nehladovějících zdravých dobrovolníků byl čas k dosažení maximální plasmatické koncentrace ( $t_{\max}$ ) 2,6 hodin, maximální plasmatická koncentrace ( $C_{\max}$ ) 80 ng/ml a eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) přibližně 1,4 hodiny. Hodnoty pro 7alfa-thio-methylspironolakton byly  $t_{\max}$  3,2 hodin,  $C_{\max}$  391 ng/ml a  $t_{1/2}$  13,8 hodin, pro kanrenon  $t_{\max}$  4,3 hodiny,  $C_{\max}$  181 ng/ml a  $t_{1/2}$  16,5 hodin. Renální účinek jednorázově podané dávky spironolaktonu dosahuje maxima po 7 hodinách a účinek přetrvává po dobu minimálně 24 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Hodnoty i.p.  $\text{LD}_{50}$  byly u myši 790 mg/kg, u potkanů 360 mg/kg a u králíků 870 mg/kg,  $\text{LD}_{50}$  po intragastrickém podání bylo u všech tří druhů více než 1000 mg/kg.

Ve studiích chronické toxicity měl spironolakton u potkanů tumorigenní účinky s proliferativními účinky na endokrinní žlázy a na játra. V jedné studii, kde byla užita 25x, 75x a 250x vyšší dávka, než

je běžná denní dávka u lidí (2 mg/kg), byl statisticky významně zvýšený výskyt benigních adenomů thyreoidey a testes ve vztahu k dávce. U samic potkanů se ve středním dávkování objevily statisticky významné zvýšení maligních tumorů mléčné žlázy. U samců potkanů bylo na dávce závislé zvýšení proliferativních změn v játrech. U nejvyšší dávky (500 mg/kg) zahrnoval rozsah účinků hepatocytomegalii, hyperplastické uzly a hepatocelulární karcinom; posledně jmenovaný nebyl statisticky významný,  $p=0,05$ .

U potkanů, kterým byl po dobu jednoho roku denně podáván kalium-kanreonát, byl pozorován na dávce závislý (nad 20 mg/kg/den) výskyt myelocytární leukémie. Při zkoumání dlouhodobých účinků (dva roky) kalium-kanreonátu na perorální karcinogenitu u potkanů byla zjišťována myelocytární leukémie a nádory jater, štítné žlázy, varlat a mléčné žlázy. Kalium-kanreonát neměl mutagenní účinky při testech na bakteriích a kvasínech. V několika *in vitro* testech však v savčích buňkách po metabolické aktivaci vyvolával pozitivní mutagenní účinky. V savčím systému *in vivo* kalium-kanreonát nebyl mutagenní. Hlavními metabolity kalium-kanreonátu jsou kanrenon a kyselina kanrenová. Spironolakton se metabolizuje také na kanrenon. Při studiích chronické toxicity u potkanů s podáváním spironolaktonu v dávkách až 500 mg/kg/den nebyl zjištěn zvýšený výskyt leukémie.

Význam těchto tumorigenních nálezů s ohledem na klinické použití není jistý. Nicméně u dlouhodobého podávání spironolaktonu mladým pacientům je třeba pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Obsah tobolek:*

natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy.

*Tvrdá želatinová tobolek:*

Verospiron 50 mg, tvrdé tobolek:

Vrchní část tobolek: chinolinová žluť (E104), oxid titaničitý (E171), želatina.

Spodní část tobolek: oxid titaničitý (E171), želatina.

Verospiron 100 mg, tvrdé tobolek:

Vrchní část tobolek: oranžová žluť (E110), oxid titaničitý (E171), želatina.

Spodní část tobolek: oranžová žluť (E110), chinolinová žluť (E104), oxid titaničitý (E171), želatina.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Obal:

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení:

30 tobolek.

#### **6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapešť

Gyömrői út 19-21

Maďarsko.

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

Verospiron 50 mg, tvrdé tobolky: 50/029/00-C

Verospiron 100 mg, tvrdé tobolky: 50/028/00-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

19.01.2000 / 2.4. 2008

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20.7.2011