

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Verospiron 50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje spironolactonum 50 mg.

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna tobolka obsahuje 121,1 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Popis přípravku:

Tvrdá želatinová neprůhledná tobolka, vrchní část žlutá, spodní část bílá, uvnitř bílý jemný prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Dospělí*

- Primární hyperaldosteronismus (diagnóza a léčba)
- Přídavná léčba srdečního selhání (NYHA třída III-IV a  $EF \leq 35\%$ ) a arteriální hypertenze
- Edémy v případě nefrotického syndromu
- Ascites a edémy v případě jaterní cirhózy
- Ascites způsobený maligním nádorem.

*Pediatrická populace*

Děti mají být léčeny jen pod dohledem odborného dětského lékaře. Jsou dostupné omezené údaje v oblasti pediatrie (viz body 5.1 a 5.2).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

*Dospělí*

Primární hyperaldosteronismus:

*Pro stanovení diagnózy*

- a) Dlouhý test: Verospiron se má podávat v denní dávce 400 mg po dobu tří až čtyř týdnů. Úprava hypokalemie a hypertenze podporuje podezření, že se jedná o primární hyperaldosteronismus.
- b) Krátký test: Verospiron se má podávat v denní dávce 400 mg po dobu čtyř dní. Pokud se hladina draslíku po dobu podávání přípravku Verospiron zvýší, ale po jeho vysazení poklesne, je třeba vzít v úvahu podezření na diagnózu primárního hyperaldosteronismu.

#### *Léčba*

Verospiron se při přípravě na operaci podává v dávkách 100 až 400 mg denně. U pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit operaci, se má spironolakton podávat ve formě dlouhodobé udržovací léčby, a to v nejnižších účinných dávkách. V tomto případě se má počáteční dávka snižovat každých 14 dní do dosažení nejnižší účinné dávky. V případě dlouhodobé léčby se doporučuje podávat spironolakton v kombinaci s jinými diuretiky, aby se snížil výskyt nežádoucích účinků.

#### *Edémy v případě městnavého srdečního selhání nebo nefrotického syndromu:*

Počáteční denní dávka je 100 mg, která se může pohybovat v rozmezí 25 až 200 mg denně, podávaná buď jednorázově, nebo rozdělená do dvou dávek. Při podávání vyšších dávek se může spironolakton kombinovat s diuretikem působícím v proximální části renálního tubulu. Dávkování spironolaktonu má zůstat nezměněné.

#### *Přídavná léčba srdečního selhání (NYHA třída III-IV a EF $\leq$ 35 %):*

Na základě studie Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES, viz také bod 5.1) má být léčba ve spojení se standardní terapií započata dávkou spironolaktonu 25 mg jednou denně, pokud je hladina sérového draslíku  $\leq$  5,0 mEq/l a sérového kreatininu  $\leq$  2,5 mg/dl (221 mikromol/l). V případě klinické potřeby může být u pacientů, kteří tolerují dávku 25 mg jednou denně, dávka zvýšena na 50 mg jednou denně. U pacientů, kteří netolerují dávku 25 mg jednou denně může být dávka snížena na 25 mg každý druhý den (viz bod 4.4).

#### *Přídavná léčba arteriální hypertenze:*

Počáteční dávka je 25 mg denně v jedné dávce v kombinaci s dalšími antihypertenzivy. Pokud není dosaženo po 4 týdnech léčby cílové hodnoty krevního tlaku, má být dávka zdvojnásobena. U pacientů léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin mají být před nasazením spironolaktonu zhodnoceny hladiny draslíku v krvi a kreatininu. Léčba nesmí být započata u pacientů s hladinou draslíku v krvi  $>$ 5,0 mmol/l nebo s hladinou kreatininu v krvi  $>$  2,5 mg/dl (221 mikromol/l). Během prvních 3 měsíců léčby je třeba časté monitorování hladin draslíku a kreatininu v krvi. Kombinovanou léčbu je třeba přerušit nebo vysadit v případě hladiny draslíku v krvi vyšší než 5,0 mmol/l nebo hladiny kreatininu v krvi vyšší než 2,5 mg/dl (221 mikromol/l) (viz body 4.4 a 4.5).

#### *Ascites a edémy v případě jaterní cirhózy:*

Jestliže je hodnota Na/K v moči vyšší než 1,0, podává se 100 mg spironolaktonu denně. Jestliže je nižší než 1,0, podává se 200 až 400 mg spironolaktonu denně. Udržovací dávku je třeba stanovit individuálně.

#### *Ascites způsobený maligním nádorem:*

Počáteční dávka je obvykle 100 až 200 mg denně. V závažných případech se může být dávka postupně zvyšovat až na 400 mg/den. Když je otok pod kontrolou, je třeba udržovací dávku stanovit individuálně.

### Pediatrická populace

Počáteční dávka je 1 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti denně v jedné dávce nebo rozděleně ve 2 až 4 dávkách. V případě udržovací léčby nebo v kombinaci s jinými diuretiky je třeba dávku snížit na 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti (viz body 4.3 a 4.4).

Děti mají být léčeny jen pod dohledem odborného dětského lékaře. Jsou dostupné omezené údaje v oblasti pediatrie (viz body 5.1 a 5.2).

### Starší osoby

Doporučuje se započít léčbu nejnižší dávkou a tuto titrovat směrem nahoru dle potřeby, aby bylo dosaženo maximálního přínosu. Je třeba opatrnosti při těžké poruše funkce jater nebo ledvin, kdy může dojít ke změně metabolismu a eliminace léku. Navíc je třeba u starších pacientů vzít v úvahu riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

### Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin (glomerulární filtrace <30 ml/min) je třeba dle potřeby snížit dávku spironolaktону nebo frekvenci podávání. V případě těžké poruchy funkce ledvin (glomerulární filtrace <10 ml/min) je spironolakton kontraindikovaný (viz bod 4.3).

### Způsob podání

Perorální podání.

Obecně je denní dávka spironolaktону podává po jídle v jedné dávce nebo rozdělená do dvou dílčích dávek. Užití jedné denní dávky nebo první denní dávky je doporučeno ráno.

## **4.3 Kontraindikace**

Spironolakton je kontraindikovaný u dospělých a pediatrických pacientů s těmito stavy:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anurie.
- Akutní renální selhání.
- Těžká porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <10 ml/min).
- Hyperkalemie.
- Hyponatremie.
- Addisonova choroba.
- Souběžné užívání eplerenonu nebo kalium šetřících diuretik.
- U pediatrických pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin.

Spironolakton nesmí být podáván spolu s dalšími kalium šetřícími diuretiky a spolu se spironolaktonem nesmí být rutinně podávány náhrady draslíku, protože může dojít k hyperkalemii.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

- Spironolakton se má podávat s velkou opatrností, pokud na základě souvisejícího onemocnění je tendence k rozvoji acidózy a/nebo hyperkalemie.

- Pacienti s diabetickou nefropatií mají riziko hyperkalemie.
- Léčba spironolaktonem může způsobit přechodné zvýšení močoviny (BUN), hlavně u pacientů s existující poruchou funkce ledvin a hyperkalemií. Spironolakton může způsobit reverzibilní hyperchloremickou metabolickou acidózu. Proto je třeba v případě poruchy funkce ledvin a jater a u starších pacientů pravidelně monitorovat funkci ledvin a hladiny elektrolytů v séru.
- Současné použití léčivých přípravků, o nichž je známo, že vyvolávají hyperkalemii (např. jiná kalium šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotenzin II, blokátory aldosteronu, heparin, nízkomolekulární heparin, doplňky draslíku, dieta bohatá na draslík nebo náhražky soli obsahující draslík) spolu se spironolaktonem může vést k závažné hyperkalemii.
- Hyperkalemie může být fatální. Je velmi důležité monitorovat a upravovat hladiny draslíku v séru u pacientů se závažným srdečním selháním užívajících spironolakton. Tito pacienti nesmějí užívat jiná kalium šetřící diuretika. Pacienti se sérovým draslíkem  $>3,5$  mEq/l nesmějí užívat perorální doplňky draslíku. Kontrola draslíku a kreatininu je doporučena 1 týden po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky spironolaktonu, měsíčně po dobu prvních 3 měsíců léčby, poté kvartálně po dobu 1 roku, dále každých 6 měsíců. Léčba musí být ukončena nebo přerušena při hladině sérového draslíku  $>5$  mEq/l nebo sérového kreatininu  $> 4$  mg/dl (354 mikromol/l) (viz bod 4.2)
- V průběhu léčby spironolaktonem je zakázáno požívat alkoholické nápoje.
- Spironolakton může vyvolat gynekomastii a nepravidelnosti menstruace (viz bod 4.8).
- Podle údajů z literatury se může při dlouhodobém podávání vysokých dávek (mnohonásobně vyšších, než je maximální dávka u člověka) v pokusech na zvířatech rozvinout karcinom z podávání vysokých dávek a myeloidní leukemie. Pokud to není nevyhnutelné, je třeba se vyhnout dlouhodobému podávání spironolaktonu.

#### Pediatrická populace

S ohledem na riziko hyperkalemie mají být kalium šetřící diuretika používána s opatrností u pediatrických pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. (Použití spironolaktonu je kontraindikováno u pediatrických pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, viz bod 4.3.)

#### Pomocné látky

Přípravek Verospiron obsahuje laktosu. V případě intolerance laktosy je třeba vzít v úvahu, že každá 50mg tobolka obsahuje 121,1 mg laktosy (odpovídá 127,5 mg monohydrátu laktosy). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Verospiron obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Současné užívání spironolaktonu s jinými kalium šetřícími diuretiky, ACE inhibitory, antagonisty receptoru pro angiotenzin II, blokátory aldosteronu, doplňky draslíku, dietou bohatou na draslík nebo náhražkami kuchyňské soli obsahujícím draslík může vést k hyperkalemii.

Kromě jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že způsobují hyperkalemii, může současné použití trimethoprimu/sulfamethoxazolu (kotrimoxazol) spolu se spironolaktonem vést ke klinicky relevantní hyperkalemii.

*Imunosupresiva*, cyklosporin a tacrolimus, mohou zvýšit riziko hyperkalemie navozené spironolaktonem.

*Kolestyramin a chlorid amonný* mohou také zvýšit riziko hyperkalemie a hyperchloremické metabolické acidózy.

*Tricyklická antidepressiva a antipsychotika* mohou zesílit hypotenzivní účinek spironolaktону.

*Antihypertenziva*: dochází k zesílení účinku antihypertenziv a může být potřeba jejich dávku při přidání spironolaktону k léčbě snížit a poté upravit dle potřeby. Vzhledem k tomu, že ACE inhibitory snižují tvorbu aldosteronu, nemají se rutinně podávat se spironolaktónem, zvláště u pacientů se známou poruchou funkce ledvin.

Současné podávání glycerol-trinitrátu nebo jiných vazodilatancí může ještě více prohloubit snížení krevního tlaku způsobené spironolaktónem.

*Alkohol, barbituráty a narkotika*: mohou prohloubit spironolaktónem navozenou ortostatickou hypotenzi.

*Kortikosteroidy, ACTH*: může se vyskytnout výraznější elektrolytová deplece, zvláště hypokalemie.

*Presorické aminy (např. norepinefrin)*: spironolaktón snižuje vaskulární odpověď na norepinefrin. Proto je potřeba opatrnost v péči o pacienty, kteří jsou léčeni spironolaktónem a podstupují místní nebo celkovou anestezii.

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID)*: u některých pacientů mohou NSAID snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzivní účinek kličkových, kalium šetřících a thiazidových diuretik. Kombinace NSAID, jako je např. acetylsalicylová kyselina, indometacin a kyselina mefenamová, s kalium šetřícími diuretiky byla spojena se závažnou hyperkalemií. Proto je při současném užití spironolaktónu a NSAID třeba pacienta pečlivě sledovat, aby se zajistilo, že bylo dosaženo požadovaného účinku diuretika.

*Digoxin*: spironolaktón může zvýšit poločas digoxinu. To může vést ke zvýšení hladin digoxinu v séru a následně k digitalisové toxicitě. Při podávání spironolaktónu může být potřeba snížení dávky digoxinu a pečlivé sledování pacienta, aby se předešlo nízké digitalizaci.

*Interakce léku s laboratorními vyšetřeními*: v literatuře se objevilo několik hlášení o možném ovlivnění digoxinových radioimunoesejí spironolaktónem nebo jeho metabolity. Klinický význam není dosud objasněn. U pacientů užívajících digoxin a spironolaktón by měla být odpověď na léčbu digoxinem monitorována jinými testy, než jsou koncentrace digoxinu v séru, pokud nebylo prokázáno, že použitý test na digoxin není ovlivněn léčbou spironolaktónem.

Ve fluorometrických esejích může spironolaktón ovlivnit určení látek s podobnými fluorescenčními charakteristikami (např. kortizol, epinefrin).

Spironolaktón se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) u pacientů s maligním nádorem prostaty léčených abirateronem. Použití s abirateronem se nedoporučuje.

*Fenazon*: spironolaktón zvyšuje metabolismus fenazonu.

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

*Karbenoxolon*: karbenoxolon může způsobit retenci sodíku a tím snížit účinnost spironolaktónu. Je třeba se vyhnout souběžnému užití těchto dvou látek.

*Karbamazepin*: karbamazepin může při současném podání s diuretiky způsobit klinicky signifikantní hyponatremii.

*Heparin, nízkomolekulární heparin*: současné užití spironolaktónu s heparinem nebo s nízkomolekulárním heparinem může vést k závažné hyperkalemií.

Riziko ventrikulárních arytmií se zvyšuje při současném podání *antihistaminika* terfenadinu a spironolaktónu, a to z důvodu hypokalemie a nerovnováhy jiných elektrolytů.

Spironolaktón může snížit antikoagulační účinek *kumarinových derivátů*.

Spironolaktón může zvýšit účinek *analogů GnRH* (triptorelin, buserelin, gonadorelin).

Spironolakton může snižovat plazmatické hladiny mitotanu u pacientů s adrenokortikálním karcinomem léčených mitotanem a nesmí být podáván současně s mitotanem.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### *Těhotenství*

Spironolakton a jeho metabolity procházejí placentární bariérou. Údaje o použití spironolaktonu u těhotných žen jsou omezené. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu spojenou s antiandrogenním účinkem spironolaktonu (viz bod 5.3).

Diuretika mohou vést ke snížení perfuze placenty a tím k poruše intrauterinního růstu, a proto nejsou doporučována jako standardní terapie hypertenze a otoků v období těhotenství. Při použití spironolaktonu u těhotné ženy je třeba posoudit předpokládaný přínos a možná rizika pro matku a plod.

##### *Kojení*

Podle velmi omezených údajů přestupuje do mateřského mléka hlavní metabolit spironolaktonu v malém množství. O účinku spironolaktonu na novorozence/kojence nejsou dostupné dostatečné informace. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby spironolaktonem s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

##### *Fertilita*

Spironolakton podávaný samicím myši snižoval fertilitu (viz bod 5.3).

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

Na začátku léčby je třeba se vyvarovat řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů na individuálně dlouhou dobu, protože u některých pacientů byly hlášeny somnolence a závrať. Později je třeba toto omezení individuálně upravit.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky, jako je hyperkalemie a jiné elektrolytové nerovnováhy, vznikají díky mechanismu účinku spironolaktonu jako kompetitivního antagonisty aldosteronu a mohou vést k arytmií, zmatenosti, paralýze, paraplegii, křečím v dolních končetinách, průjmu, nauze a zvracení. Některé nežádoucí účinky, jako je snížení libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie u mužů, citlivost prsů, bolest prsů u mužů, zvětšení prsů, menstruační poruchy a hirsutismus, vznikají díky antiandrogennímu účinku spironolaktonu.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle databáze tříd orgánových systémů dle MedDRA za použití vyjádření frekvence dle MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					leukopenie, trombocytopenie, agranulocytóza, eosinofilie	
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita		

<b>Endokrinní poruchy</b>					hirsutismus	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	hyperkalemie <sup>1</sup>	hyperkalemie <sup>2</sup>		hyponatremie, dehydratace, porfyrie		hyperchloremická acidóza
<b>Psychiatrické poruchy</b>			zmatenost			
<b>Poruchy nervového systému</b>			somnolence <sup>3</sup> , bolest hlavy		paralýza, paraplegie	
<b>Srdeční poruchy</b>	arytmie <sup>4</sup>					
<b>Cévní poruchy</b>					vaskulitida	nežádoucí hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>					změna hlasu	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		nauzea, zvracení		gastritida, žaludeční vřed, gastrointestinální krvácení, duodenální vřed, bolest břicha, průjem		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>					hepatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				vyrážka, urtikárie	alopecie, ekzém, erythema annulare, systémový lupus erythematodes (SLE)	bulózní pemfigoid, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková kožní reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), pruritus, toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>					osteomalácie	křeče v dolních končetinách
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					akutní selhání ledvin	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	snížení libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie (u mužů), citlivost prsů, bolest prsů (u mužů), zvětšení prsů,	infertilita <sup>5</sup>				

	menstruační poruchy (u žen) (viz bod 4.4)					
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			astenie, únava			
<b>Vyšetření</b>					zvýšení urey v krvi, zvýšení kreatininu	zvýšení Hb1c

<sup>1</sup> U pacientů s renálním selháním a u pacientů léčených současně přípravky s draslíkem.

<sup>2</sup> U starších pacientů, u diabetiků a u pacientů užívajících ACE inhibitory.

<sup>3</sup> U pacientů s cirhózou jater.

<sup>4</sup> U pacientů s renálním selháním a u pacientů léčených současně přípravky s draslíkem.

<sup>5</sup> V případě užívání vysokých dávek (450 mg denně).

Nežádoucí účinky obvykle po přerušení léčby vymizí.

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

*Symptomy:* Předpokládá se, že předávkování spironolaktonem by způsobilo známky a symptomy, které jsou pozorovány jako nežádoucí účinky během léčby, jako je ospalost, mentální zmatenost, makulopapulózní nebo erythematózní vyrážka, nauzea, zvracení, závratě nebo průjem. Vzácně se může vyskytnout hyponatremie nebo hyperkalemie, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin; jaterní kóma se může vyskytnout u pacientů s těžkým onemocněním jater, ale příčinná souvislost těchto účinků s předávkováním spironolaktonem nebyla stanovena.

Příznaky hyperkalemie se mohou projevit jako parestézie, slabost, flacidní paralýza nebo svalové křeče a může být obtížné je klinicky odlišit od hypokalemie. Elektrokardiografické změny jsou nejčasnějšími specifickými příznaky nerovnováhy draslíku.

*Léčba:* Symptomatická, není k dispozici specifické antidotum. Užívání spironolaktonu má být přerušeno. Po vysazení léku lze očekávat zlepšení. Je třeba udržovat rovnováhu tekutin a elektrolytů a acidobazickou rovnováhu: je třeba snížit příjem draslíku, podat draslík vylučující diuretika, parenterálně glukosu + insulin nebo perorálně podat iontoměničové pryskyřice a v závažných případech je třeba provést hemodialýzu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika, kalium šetřící přípravky; antagonisté aldosteronu.

ATC kód: C03DA01

Spironolakton je kompetitivní antagonist aldosteronu. Působí v distálním tubulu ledvin, inhibuje retenci vody a  $\text{Na}^+$  a exkreci  $\text{K}^+$  navozené aldosteronem. Spironolakton nejenom zvyšuje exkreci  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  a snižuje exkreci  $\text{K}^+$ , ale také inhibuje exkreci  $\text{H}^+$  močí. Výsledkem jeho diuretického účinku je také účinek na snížení krevního tlaku.

Studie RALES: Randomizovaná Aldactonová Evaluační Studie (The Randomized Aldactone Evaluation Study, RALES) byla multinárodní, dvojitě zaslepená studie s 1 663 pacienty s injekční frakcí  $\leq 35\%$ , se srdečním selháním NYHA IV v předchozích 6 měsících v anamnéze, se srdečním selháním NYHA III-IV v době randomizace. Všichni pacienti užívali kličková diuretika, 97 % užívalo inhibitor ACE a 78 % užívalo digoxin (v době, kdy studie probíhala, nebyly beta-blokátory ve velké míře užívány k léčbě srdečního selhání a jen 15 % pacientů bylo léčeno beta-blokátory). Pacienti s výchozí hladinou sérového kreatininu  $>2,5$  mg/dl (221 mikromol/l) nebo s nedávným zvýšením o 25 % nebo s výchozí hladinou sérového draslíku  $> 5,0$  mEq/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% interval spolehlivosti 18 % až 40 %). Spironolakton snížil riziko srdečního úmrtí, především náhlého úmrtí a úmrtí z progresivního srdečního selhání a riziko hospitalizace ze srdeční příčiny. Změny v NYHA třídě byly příznivější ve skupině se spironolaktonem. Gynekomastie nebo bolest prsů byly hlášeny u 10 % mužů léčených spironolaktonem v porovnání s 1 % mužů ve skupině s placebem ( $p < 0,001$ ). Incidence závažné hyperkalemie byla v obou léčených skupinách nízká.

#### Pediatrická populace

Je nedostatek podstatných informací z klinických studií ohledně spironolaktonu u dětí. To je výsledkem několika faktorů: v několika studiích, které byly provedeny u pediatrické populace, byl spironolakton používán v kombinaci s jinými látkami, počet pacientů hodnocených v každé studii byl malý a byly studovány různé indikace. Doporučení pro dávkování pro pediatrii vycházejí z klinických zkušeností a případových studií zdokumentovaných ve vědecké literatuře.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Spironolakton se po perorálním podání dobře absorbuje a je hlavně metabolizován na aktivní metabolity: metabolity s obsahem síry (80 %) a částečně na kanrenon (20 %). Ačkoli je plasmatický poločas samotného spironolaktonu krátký (1,3 hodiny), poločasy aktivních metabolitů jsou delší (v rozmezí od 2,8 do 11,2 hodin). Eliminace metabolitů probíhá primárně močí a sekundárně biliární exkrecí stolicí.

Po 15denním podávání 100 mg spironolaktonu zdravým dobrovolníkům ne nalačno byl čas do dosažení maximální plasmatické koncentrace ( $t_{\max}$ ) 2,6 hodin, vrchol plasmatické koncentrace ( $C_{\max}$ ) 80 ng/ml a eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) spironolaktonu přibližně 1,4 hodiny. U 7-alfa-(thiomethyl)spironolaktonu byl  $t_{\max}$  3,2 hodiny,  $C_{\max}$  391 ng/ml a  $t_{1/2}$  13,8 hodiny a u kanrenonu byl  $t_{\max}$  4,3 hodiny,  $C_{\max}$  181 ng/ml a  $t_{1/2}$  16,5 hodiny.

Účinek jedné dávky spironolaktonu na ledviny dosahuje svého vrcholu po 7 hodinách a přetrvává nejméně po dobu 24 hodin.

### Pediatrická populace

Nejsou dostupné farmakokinetické údaje ohledně použití u pediatrické populace. Doporučení pro dávkování pro pediatrii vycházejí z klinických zkušeností a případových studií zdokumentovaných ve vědecké literatuře.

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

Bylo prokázáno, že spironolakton je tumorigenní u potkanů, pokud je podáván ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu. Význam těchto zjištění s ohledem na klinické použití není znám.

Neklinické údaje neodhalily žádné důkazy teratogenity, ale embryo-fetální toxicita byla pozorována u králíků a antiandrogenní účinek u potomků potkanů vyvolal obavy z možných nežádoucích účinků na vývoj samčích pohlavních orgánů. U potkanů bylo zjištěno, že spironolakton prodlužuje délku estrálního cyklu a u myší spironolakton inhibuje ovulaci a implantaci, čímž snižuje fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Obsah tobolky:*

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

*Tvrdá želatinová tobolka:*

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

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Obal:

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení:

30 tvrdých tobolek.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapešť  
Maďarsko.

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

50/029/00-C

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

Datum první registrace: 19.1.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 30.11.2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 12. 2025