

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spironolactone Medreg 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg spironolaktonu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 71,25 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety (průměr přibližně 8,1 mm) s nápisem „AD“ na jedné straně a hladké na druhé straně se slabou vůní máty peprné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Při léčbě refrakterních edémů spojených s městnavým srdečním selháním, jaterní cirhózou s ascitem a edémem, maligním ascitem, nefrotickým syndromem, při diagnostice a léčbě primárního aldosteronismu, při léčbě esenciální hypertenze.

Děti mají být léčeny pouze pod vedením pediatra. K dispozici jsou omezené údaje pro pediatrickou populaci (viz body 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Městnavé srdeční selhání: Obvyklá dávka – 100 mg/den. V obtížně zvládnutelných nebo těžkých případech lze dávku postupně zvyšovat až na 200 mg/den. Když je edém pod kontrolou, obvyklá udržovací hladina je 75 mg/den až 200 mg/den.

Těžké srdeční selhání ve spojení se standardní terapií (třída III–IV podle New York Heart Association): Na základě randomizované studie hodnocení spironolaktonu má být léčba ve spojení se standardní terapií zahájena dávkou spironolaktonu 25 mg jednou denně u pacientů s hladinou sérového draslíku $\leq 5,0$ mEq/l a sérového kreatininu $\leq 2,5$ mg/dl. Pacientům, kteří tolerují 25 mg jednou denně, může být dávka dle klinické indikace zvýšena na 50 mg jednou denně. Pacientům, kteří netolerují dávku 25 mg jednou denně, může být dávka snížena na 25 mg každý druhý den. Informace týkající se monitorování sérového draslíku a sérového kreatininu viz bod 4.4.

Jaterní cirhóza s ascitem a edémem: Pokud je poměr Na^+/K^+ v moči vyšší než 1,0, 100 mg/den. Pokud je poměr menší než 1,0, 200 mg/den až 400 mg/den. Udržovací dávka má být stanovena individuálně.

Maligní ascites: Počáteční dávka obvykle 100 mg/den až 200 mg/den. V závažných případech lze dávku postupně zvyšovat až na 400 mg/den. Když je edém pod kontrolou, udržovací dávka má být stanovena individuálně.

Nefrotický syndrom: Obvyklá dávka – 100 mg/den až 200 mg/den. Nebylo prokázáno, že by spironolakton byl protizánětlivý nebo ovlivňoval základní patologický proces. Jeho použití se doporučuje pouze v případě, kdy samotné glukokortikoidy nejsou dostatečně účinné.

Diagnóza a léčba primárního aldosteronismu: Spironolactone Medreg může být použit jako počáteční diagnostické opatření k poskytnutí předpokládaného důkazu primárního hyperaldosteronismu, zatímco pacienti jsou na normální stravě.

Dlouhý test: Spironolactone Medreg se podává v denní dávce 400 mg po dobu 3 až 4 týdnů. Korekce hypokalémie a hypertenze poskytuje předpokládaný důkaz pro diagnózu primárního hyperaldosteronismu.

Krátký test: Spironolactone Medreg se podává v denní dávce 400 mg po dobu 4 dnů. Pokud se hladina draslíku v séru během podávání Spironolactone Medreg zvýší, ale po vysazení Spironolactone Medreg klesne, je třeba zvážit předpokládanou diagnózu primárního hyperaldosteronismu.

Po stanovení diagnózy hyperaldosteronismu přesnějšími testovacími postupy může být Spironolactone Medreg podáván v dávkách 100 mg až 400 mg denně v předoperační přípravě. U pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit operaci, lze Spironolactone Medreg použít k dlouhodobé udržovací léčbě v nejnižší účinné dávce stanovené pro jednotlivého pacienta.

Esenciální hypertenze: Obvyklá dávka – 50 mg/den až 100 mg/den, která může být u obtížně zvládnutelných nebo těžkých případů postupně zvyšována ve 2 týdenních intervalech až na 200 mg/den. Léčba má pokračovat po dobu 2 týdnů nebo déle, protože do této doby nemusí dojít k adekvátní odpovědi. Dávkování má být následně upraveno podle odpovědi pacienta.

Starší pacienti

Doporučuje se zahájit léčbu nejnižší dávkou a podle potřeby titrovat směrem nahoru, aby bylo dosaženo maximálního přínosu. Opatrnosti je zapotřebí v případě těžké poruchy funkce jater a ledvin, které mohou změnit metabolismus a vylučování léčiva.

Pediatrická populace

Počáteční denní dávka má být 1–3 mg spironolaktonu na kilogram tělesné hmotnosti, podávané v rozdělených dávkách. Dávkování má být upraveno na základě odpovědi a tolerance (viz body 4.3 a 4.4).

Děti mají být léčeny pouze pod vedením pediatra. K dispozici jsou omezené údaje pro pediatrickou populaci (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Doporučuje se podávání přípravku Spironolactone Medreg jednou denně s jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní renální insuficience, významně kompromitovaná funkce ledvin, anurie
- Addisonova choroba
- Hyperkalémie

- Souběžné užívání eplerenonu
- Středně těžké až těžké poškození ledvin u pediatrických pacientů

Spironolactone Medreg nemá být podáván společně s jinými kalium šetřícími diuretiky a doplňky draslíku nemají být rutinně podávány společně s přípravkem Spironolactone Medreg, protože může být vyvolána hyperkalémie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Souběžné podávání spironolaktonu s jinými kalium šetřícími diuretiky, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), nesteroidními protizánětlivými léky, antagonisty angiotenzinu II, blokátory aldosteronu, heparinem, nízkomolekulárním heparinem nebo jinými léky nebo stavy, o kterých je známo, že způsobují hyperkalémii, s doplňky draslíku, dietou bohatou na draslík nebo náhražkami soli obsahujícími draslík, může vést k těžké hyperkalémii.

Hyperkalémie se může objevit také u pacientů s poruchou funkce ledvin. Důsledkem mohou být srdeční dysrytmie, někdy fatální.

Souběžné podávání tohoto přípravku se srdečními glykosidy nebo hypotenzními látkami může vyžadovat úpravu těchto léků.

Během užívání léku může dojít k reverzibilnímu zvýšení hladiny močoviny v krvi, zejména v případě poruchy funkce ledvin.

V kombinaci s jinými diuretiky se může objevit diluční hyponatremie.

Pacienti, kteří jsou léčeni tímto přípravkem, vyžadují pravidelný dohled s monitorováním stavu tekutin a elektrolytů. Vzhledem k možnosti hyperkalémie, hyponatremie a možného přechodného zvýšení močoviny v krvi (BUN, *blood urea nitrogen*) se doporučuje pravidelné hodnocení sérových elektrolytů, zejména u starších osob a/nebo u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin nebo jater.

Přípravek má být používán pouze se zvláštní opatrností u starších pacientů nebo u pacientů s potenciální obstrukcí močových cest nebo u pacientů s poruchami, které u nich způsobují nestabilitu v rovnováze elektrolytů.

Spironolakton může vyvolat gynekomastii a menstruační nepravidelnost.

U některých pacientů s dekompenzovanou cirhózou jater byl hlášen výskyt reverzibilní hyperchloremické metabolické acidózy, obvykle ve spojení s hyperkalémií, a to i při normální funkci ledvin.

Hyperkalémie u pacientů s těžkým srdečním selháním

Hyperkalémie může být fatální. U pacientů s těžkým srdečním selháním, kteří užívají spironolakton, je zásadní monitorovat a spravovat hladinu draslíku v séru. Vyhněte se užívání jiných kalium šetřících diuretik. Vyhněte se používání perorálních doplňků draslíku u pacientů se sérovým draslíkem >3,5 mEq/l. Doporučené monitorování draslíku a kreatininu je 1 týden po zahájení nebo zvýšení dávky spironolaktonu, měsíčně po dobu prvních 3 měsíců, poté čtvrtletně po dobu jednoho roku a poté každých 6 měsíců. Ukončete nebo přerušete léčbu při hladině draslíku v séru >5 mEq/l nebo při hladině kreatininu v séru >4 mg/dl (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Kalium šetřící diuretika mají být používána s opatrností u hypertenzních pediatrických pacientů s mírnou renální insuficiencí kvůli riziku hyperkalémie. (Spironolakton je kontraindikován k použití u pediatrických pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin; viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání léčiv, o kterých je známo, že způsobují hyperkalémii, se spironolaktonem může vést k těžké hyperkalémii. Souběžné užívání trimethoprimu/sulfamethoxazolu (co-trimoxazolu) se spironolaktonem může navíc vést ke klinicky významné hyperkalémii.

Bylo prokázáno, že spironolakton prodlužuje poločas digoxinu.

Bylo hlášeno, že spironolakton zvyšuje koncentraci digoxinu v séru a interferuje s určitými testy sérového digoxinu. U pacientů užívajících digoxin a spironolakton má být digoxinová odpověď monitorována jinými prostředky, než jsou koncentrace digoxinu v séru, pokud nebylo prokázáno, že použitý digoxinový test není ovlivněn léčbou spironolaktonem.

Pokud se ukáže jako nezbytné upravit dávku digoxinu, pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky zesíleného nebo sníženého účinku digoxinu.

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání s karbenoxolonem nebo lithiovými solemi.

Hyperkalemická metabolická acidóza byla hlášena u pacientů, kterým byl podáván spironolakton souběžně s chloridem amonným nebo kolestyraminem.

Dochází k potenciaci účinku jiných diuretik a antihypertenziv a při přidání přípravku Spironolactone Medreg do léčebného režimu může být nutné jejich dávkování snížit asi o 50 % a následně upravit podle potřeby. Souběžné podávání se srdečními glykosidy může vyžadovat úpravu dávkování těchto léčiv.

Vzhledem k tomu, že inhibitory ACE snižují produkci aldosteronu, nemají být běžně používány s přípravkem Spironolactone Medreg, zvláště u pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin.

Nesteroidní protizánětlivé léky, jako je aspirin, indomethacin a kyselina mefenamová, mohou zeslabit natriuretickou účinnost diuretik v důsledku inhibice intrarenální syntézy prostaglandinů a bylo prokázáno, že zeslabují diuretický účinek spironolaktonu.

Spironolakton snižuje vaskulární odpověď na norepinefrin.

Opatrnost je třeba věnovat péči o pacienty, kteří jsou během léčby přípravkem Spironolactone Medreg vystaveni lokální nebo celkové anestezii.

Spironolakton zvyšuje metabolismus antipyrinu.

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

Ve fluorimetrických testech může spironolakton interferovat s odhadem sloučenin s podobnými fluorescenčními charakteristikami.

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

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití spironolaktonu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu spojenou s antiandrogenním účinkem spironolaktonu (viz bod 5.3).

Diuretika mohou vést ke snížené perfuzi placenty a tím k poruše nitroděložního růstu, a proto se nedoporučují ke standardní léčbě hypertenze a otoků v těhotenství.

Spirolakton má být během těhotenství podáván pouze tehdy, pokud potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem.

Kojení

Kanrenon (hlavní a aktivní) metabolit spironolaktonu se vylučuje do mateřského mléka. O účincích spironolaktonu na novorozence/kojence nejsou dostatečné informace.

Spirolakton se nemá užívat během kojení. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu/zdržet se léčby spironolaktonem s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Spirolakton podávaný myším samicím snižoval fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů byly hlášeny somnolence a závrať. Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje opatrnost, dokud nebude stanovena odpověď na počáteční léčbu.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích a hlášeny během léčby spironolaktonem s následujícími frekvencemi: 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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Nezhoubný novotvar prsu (u mužů)	
Poruchy krve a lymfatického systému				Agranulocytóza, Leukopenie, Trombocytopenie, Anémie, Purpura, Eozinofilie
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalémie		Nerovnováha elektrolytů	
Psychiatrické poruchy		Zmatenost		Porucha libida
Poruchy nervového systému		Závrať		Bolest hlavy, Ospalost, Ataxie, Letargie
Gastrointestinální poruchy		Nauzea		Gastrointestinální porucha
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální funkce jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, Vyrážka	Kopřivka	Toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom, Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), Alopecie, Hypertrichóza, Pemfigoid
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče		
Poruchy ledvin a močových cest		Akutní poškození ledvin		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekomastie*, Bolest prsou**	Porucha menstruačního cyklu	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Malátnost		Léková horečka

* V souvislosti s užíváním spironolaktону se může vyvinout gynekomastie. Zdá se, že vývoj souvisí jak s úrovní dávkování, tak s délkou léčby a je normálně reverzibilní po vysazení spironolaktónu. Ve vzácných případech může určité zvětšení prsou přetrvávat.

**V klinických studiích byla bolest prsů hlášena častěji u mužů než u žen.

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

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Akutní předávkování se může projevit ospalostí, duševní zmateností, nauzeou, zvracením, závratí, průjmem nebo makulopapulózní či erytematózní vyrážkou. Může dojít k dehydrataci.

Může být vyvolána hyponatrémie nebo hyperkalémie, ale je nepravděpodobné, že by tyto účinky byly spojeny s akutním předávkováním. Příznaky hyperkalémie se mohou projevit jako parestézie, slabost, flacidní paralýza nebo svalové křeče a může být obtížné je klinicky odlišit od hypokalémie.

Elektrokardiografické změny jsou nejčasnějšími specifickými příznaky poruchy draslíku. Nebylo identifikováno žádné specifické antidotum. Užívání spironolaktonu má být přerušeno. Zlepšení lze očekávat po vysazení léku. Mohou být indikována obecná podpůrná opatření včetně náhrady tekutin a elektrolytů. Při hyperkalémii snižte příjem draslíku, podávejte kalium vylučující diuretika, nitrožilně glukózu s běžným inzulínem nebo perorální iontoměničové pryskyřice.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika, kalium šetřící diuretika, ATC kód: C03DA01

Mechanismus účinku

Spironolakton jako kompetitivní antagonist aldosteronu zvyšuje vylučování sodíku a zároveň snižuje ztráty draslíku v distálním renálním tubulu. Má pozvolný a prodloužený účinek, maximální odpověď je obvykle dosaženo po 2 až 3 dnech léčby. Kombinace spironolaktonu s konvenčním, proximálněji působícím diuretikem obvykle zvyšuje diurézu bez nadměrné ztráty draslíku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Těžké srdeční selhání

Randomizovaná studie hodnocení spironolaktonu byla mnohonárodní, dvojitě zaslepená studie s 1663 pacienty s ejection frakcí $\leq 35\%$, s anamnézou srdečního selhání třídy IV dle NYHA v minulých 6 měsících a se srdečním selháním třídy III–IV v době randomizace. Všichni pacienti museli užívat kličková diuretika a, pokud byl tolerován, inhibitor ACE. Pacienti s výchozí hodnotou sérového kreatininu $> 2,5$ mg/dl nebo nedávným zvýšením o 25 % nebo s výchozí hodnotou sérového draslíku $> 5,0$ mEq/l byli vyloučeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 na skupinu užívající 25 mg spironolaktonu perorálně jednou denně a na skupinu s placebem. U pacientů, kteří tolerovali dávku 25 mg jednou denně, byla dávka dle klinické indikace zvýšena na 50 mg jednou denně. Pacientům, kteří netolerovali dávku 25 mg jednou denně, byla dávka snížena na 25 mg každý druhý den. Primárním cílovým parametrem této studie bylo hodnocení doby do úmrtí z jakékoli příčiny. Randomizovaná studie hodnocení spironolaktonu byla ukončena předčasně, po průměrné době sledování 24 měsíců, z důvodu významného přínosu na mortalitu zjištěného v plánované předběžné analýze. Spironolakton ve srovnání s placebem snížil riziko úmrtí o 30 % ($p < 0,001$; 95% konfidenční interval 18 % – 0 %). 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 % – 42 %).

Spironolakton rovněž snížil riziko hospitalizace ze srdeční příčiny (definované jako zhoršení srdečního selhání, angina pectoris, ventrikulární arytmie nebo infarkt myokardu) o 30 % ($p < 0,001$; 95% konfidenční interval 18 % – 41 %). Změny ve třídě NYHA byly příznivější u spironolaktonu: ve

skupině se spironolaktonem se třída NYHA na konci studie zlepšila u 41 % pacientů a zhoršila se u 38 %, ve srovnání s placebovou skupinou, u které bylo zlepšení u 33 % a zhoršení u 48 % pacientů ($p < 0,001$).

Pediatrická populace

Je nedostatek podstatných informací z klinických studií ohledně spironolaktonu u dětí. To je výsledkem několika faktorů: malé množství studií, které byly u pediatrické populace provedeny, použití spironolaktonu v kombinaci s jinými látkami, malý počet pacientů hodnocených v každé studii a různé studované indikace. Doporučené dávkování pro pediatrii je založeno na klinických zkušenostech a případových studiích zdokumentovaných ve vědecké literatuře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Spironolakton se po perorálním podání dobře vstřebává a je metabolizován hlavně na aktivní metabolity: metabolity obsahující síru (80 %) a částečně na kanrenon (20 %). Přestože je plazmatický poločas samotného spironolaktonu krátký (1,3 hodiny), poločasy aktivních metabolitů jsou delší (v rozmezí od 2,8 do 11,2 hodin).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o použití u pediatrické populace. Doporučené dávkování pro pediatrii je založeno na klinických zkušenostech a případových studiích zdokumentovaných ve vědecké literatuře.

5.3 Předklinické 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 nepříznivých účinků na vývoj samčích pohlavních orgánů. U potkanů bylo zjištěno, že spironolakton prodlužuje délku estrálního cyklu a u myši spironolakton inhibuje ovulaci a implantaci, čímž snižuje fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Povidon K 25

Silice máty peprné

Mastek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelóza 2910

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

50/317/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026