

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spironolactone Medreg
25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg spironolaktónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 71,25 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety (priemer približne 8,1 mm) s nápisom „AD“ na jednej strane a hladké na druhej strane so slabou vôňou mäty piepornej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Používa sa pri liečbe refraktérneho edému spojeného s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, cirhózy pečene s ascitom a edémom, malígneho ascitu, nefrotického syndrómu, diagnostike a liečbe primárneho aldosteronizmu, esenciálnej hypertenzie.

Deti majú byť liečené iba pod vedením odborného detského lekára. K dispozícii sú obmedzené pediatrické údaje (pozri časti 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Kongestívne srdcové zlyhávanie: Zvyčajná dávka – 100 mg/deň. V ťažkých alebo závažných prípadoch možno dávku postupne zvyšovať až na 200 mg/deň. Keď je edém pod kontrolou, zvyčajná udržiavacia hladina je 75 mg/deň až 200 mg/deň.

Závažné srdcové zlyhávanie spojené so štandardnou terapiou (New York Heart Association trieda III-IV): Na základe randomizovanej hodnotiacej štúdie spironolaktónu sa má liečba v spojení so štandardnou terapiou začať dávkou 25 mg spironolaktónu raz denne u pacientov s hladinou sérového draslíka $\leq 5,0$ mEq/l a sérového kreatinínu $\leq 2,5$ mg/dl. U pacientov, ktorí tolerujú dávku 25 mg raz denne, sa môže dávka podľa klinickej indikácie zvýšiť na 50 mg raz denne. U pacientov, ktorí netolerujú dávku 25 mg raz denne, sa môže dávka znížiť na 25 mg každý druhý deň. Ohľadne monitorovania hladín sérového draslíka a sérového kreatinínu pozri časť 4.4.

Cirhóza pečene s ascitom a edémom: Ak je pomer hladín Na^+/K^+ v moči vyšší ako 1,0; 100 mg/deň. Ak je pomer hladín nižší ako 1,0; 200 až 400 mg/deň. Udržiavacia dávka sa má stanoviť individuálne.

Malígny ascites: Počiatočná dávka je zvyčajne 100 mg/deň až 200 mg/deň. V závažných prípadoch sa môže dávka postupne zvyšovať až na 400 mg/deň. Keď je edém pod kontrolou, má sa individuálne stanoviť udržiavacia dávka.

Nefrotický syndróm: Zvyčajná dávka – 100 mg/deň až 200 mg/deň. Nebolo preukázané, že by spironolaktón pôsobil protizápalovo alebo ovplyvňoval základný patologický proces. Jeho použitie sa odporúča len vtedy, ak samotné glukokortikoidy nie sú dostatočne účinné.

Diagnóza a liečba primárneho aldosteronizmu: Spironolactone Medreg sa môže použiť ako počiatočný diagnostický ukazovateľ na poskytnutie pravdepodobného dôkazu primárneho hyperaldosteronizmu, zatiaľ čo pacienti dodržiavajú normálnu diétu.

Dlhý test: Spironolactone Medreg sa podáva v dennej dávke 400 mg počas 3 až 4 týždňov. Úprava hypokaliémie a hypertenzie poskytuje pravdepodobný dôkaz pre diagnózu primárneho hyperaldosteronizmu.

Krátky test: Spironolactone Medreg sa podáva v dennej dávke 400 mg počas 4 dní. Ak sa počas podávania Spironolactonu Medreg hladina draslíka v plazme zvýši, ale poklesne, keď sa Spironolactone Medreg vysadí, treba zvážiť pravdepodobnú diagnózu primárneho hyperaldosteronizmu.

Po stanovení diagnózy hyperaldosteronizmu pomocou presnejších testovacích postupov sa môže Spironolactone Medreg podávať v dávkach 100 mg až 400 mg denne pri príprave na operáciu. U pacientov, ktorí nie sú schopní podstúpiť operáciu, sa môže Spironolactone Medreg použiť na dlhodobú udržiavaciu terapiu v najnižšej účinnej dávke určenej pre jednotlivého pacienta.

Esenciálna hypertenzia: Zvyčajná dávka – 50 mg/deň až 100 mg/deň, ktorá sa môže v ťažkých alebo závažných prípadoch postupne zvyšovať v 2-týždňových intervaloch až na 200 mg/deň. Liečba má pokračovať 2 týždne alebo dlhšie, pretože dovtedy nemusí nastať adekvátna odpoveď. Dávkovanie sa má následne upraviť podľa odpovede pacienta.

Starší pacienti

Odporúča sa začať liečbu najnižšou dávkou a podľa potreby ju titrovať smerom nahor, až kým sa nedosiahne maximálny prínos. Opatnosť je potrebná pri ťažkej poruche funkcie pečene alebo obličiek, ktoré môžu meniť metabolizmus a vylučovanie lieku.

Pediatrická populácia

Počiatočná denná dávka je 1-3 mg spironolaktónu na kilogram telesnej hmotnosti podávané v rozdelených dávkach. Dávka sa má upraviť na základe odpovede a tolerancie (pozri časti 4.3 a 4.4). Deti majú byť liečené iba pod vedením odborného detského lekára. K dispozícii sú iba obmedzené pediatrické údaje (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Spironolactone Medreg sa odporúča podávať jedenkrát denne s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Akútna renálna insuficiencia, ťažká porucha funkcie obličiek, anúria
- Addisonova choroba
- Hyperkaliémia
- Súbežné používanie eplerenónu
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek u pediatrických pacientov

Spironolactone Medreg sa nemá podávať súbežne s inými diuretikami šetriacimi draslík a so Spironolactonom Medreg sa nemajú bežne užívať doplnky draslíka, pretože to môže vyvolať hyperkaliémiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné použitie spironolaktónu s ďalšími diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE), nesteroidovými protizápalovými liekmi, antagonistami receptora angiotenzínu II, blokátormi aldosterónu, heparínom, heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou alebo inými liekmi alebo stavmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú hyperkaliémiu, s doplnkami draslíka, stravou bohatou na draslík alebo s náhradami solí obsahujúcimi draslík môže viesť k ťažkej hyperkaliémii.

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť aj u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Môže to viesť k srdcovým dysrytmiám, niekedy fatálnym.

Súbežné podávanie tohto lieku so srdcovými glykozidmi alebo hypotenzívami môže vyžadovať úpravu dávky týchto liekov.

Počas užívania lieku sa môže vyskytnúť reverzibilné zvýšenie močoviny v krvi, najmä v prípade poruchy funkcie obličiek.

Dilučná hyponatriémia sa môže vyskytnúť v kombinácii s inými diuretikami.

Pacienti, ktorí sú liečení týmto liekom, vyžadujú pravidelný dohľad s monitorovaním stavu tekutín a elektrolytov. Vzhľadom na možnosť hyperkaliémie, hyponatriémie a možného prechodného zvýšenia dusíka močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN) sa odporúča pravidelné hodnotenie sérových elektrolytov, najmä u starších pacientov a/alebo u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Liek sa má používať len s osobitnou opatrnosťou u starších pacientov alebo u pacientov s potenciálnou obštrukciou močových ciest alebo s poruchami, ktoré spôsobujú nestabilnú rovnováhu elektrolytov.

Spironolaktón môže vyvolať gynekomastiu a nepravidelnú menštruáciu.

U niektorých pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene bol hlásený výskyt reverzibilnej hyperchloremickej metabolickej acidózy, zvyčajne v spojení s hyperkaliémiou, a to aj pri normálnej funkcii obličiek.

Hyperkaliémia u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním

Hyperkaliémia môže byť fatálna. Je dôležité monitorovať a upravovať hladinu draslíka v sére u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním, ktorí dostávajú spironolaktón. Vyhnite sa používaniu iných diuretik šetriacich draslík. Vyhnite sa používaniu perorálnych doplnkov obsahujúcich draslík u pacientov s hladinou sérového draslíka > 3,5 mEq/l. S monitorovaním draslíka a kreatinínu sa odporúča začať 1 týždeň po začatí liečby alebo zvýšení dávky spironolaktónu, raz mesačne počas prvých 3 mesiacov, potom štvrtročne počas roka a potom každých 6 mesiacov. Ukončíte alebo prerušte liečbu, ak je sérový draslík >5 mEq/l alebo pri sérovom kreatiníne > 4 mg/dl (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Diuretiká šetriace draslík sa majú používať s opatrnosťou u hypertenzných pediatrických pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek z dôvodu rizika hyperkaliémie. (Spironolaktón je kontraindikovaný pri používaní u pediatrických pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek; pozri časť 4.3).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, so spironolaktómom môže viesť k závažnej hyperkaliémii. Okrem toho môže súbežné užívanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (kotrimoxazolu) a spironolaktónu spôsobiť klinicky relevantnú hyperkaliémiu.

Preukázalo sa, že spironolaktón zvyšuje polčas digoxínu.

Bolo hlásené, že spironolaktón zvyšuje koncentráciu digoxínu v sére a interferuje s určitými testami na digoxín v sére. U pacientov, ktorí dostávajú digoxín a spironolaktón, sa má odpoveď na digoxín monitorovať inými spôsobmi, ako sú koncentrácie digoxínu v sére, pokiaľ sa nepreukáže, že použitý digoxínový test nie je ovplyvnený liečbou spironolaktómom.

Ak sa ukáže, že je potrebné upraviť dávku digoxínu, pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli dôkazom zvýšeného alebo zníženého účinku digoxínu.

Súbežnému užívaniu s karbenoxolómom alebo lítiovými soľami sa má vyhnúť.

Hyperkaliemická metabolická acidóza bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali spironolaktón súbežne s chloridom amónnym alebo kolestyramínom.

Dochádza k zosilneniu účinku iných diuretík a antihypertenzív a ich dávkovanie môže byť potrebné znížiť asi o 50 %, keď sa k liečebnému režimu pridá Spironolactone Medreg, a potom podľa potreby upraviť. Súbežné podávanie so srdcovými glykozidmi si môže vyžadovať úpravu dávkovania týchto liekov.

Keďže ACE inhibítory znižujú produkciu aldosterónu, nemajú sa bežne používať so Spironolactonom Medreg, najmä u pacientov s výraznou poruchou funkcie obličiek.

Nesteroidové protizápalové lieky ako je kyselina acetylsalicylová, indometacín a kyselina mefenámová môžu oslabiť nátriuretickú účinnosť diuretík v dôsledku inhibície intrarenálnej syntézy prostaglandínov a ukázalo sa, že zoslabujú diuretický účinok spironolaktónu.

Spironolaktón znižuje odpoveď ciev na noradrenalín.

Pri liečbe pacientov podstupujúcich miestnu alebo celkovú anestéziu počas liečby so Spironolactonom Medreg je potrebná opatrnosť.

Spironolaktón zosilňuje metabolizmus antipyrínu.

Spironolaktón sa viaže na androgénny receptor a môže zvýšiť hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) u pacientov s rakovinou prostaty liečených abiraterónom. Použitie s abiraterónom sa neodporúča.

Pri použití fluorimetrických metód môže spironolaktón interferovať so stanovovaním zlúčenín s podobnými fluorescenčnými vlastnosťami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne štúdie u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Spironolaktón sa má používať počas gravidity len vtedy, ak očakávaný prínos prevažuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Metabolit kanrenón bol stanovený v materskom mlieku, preto sa má vyhnúť dojčeniu detí počas liečby týmto liekom.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že spironolaktón môže narušiť fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov bol hlásený výskyt somnolencie a závratov. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov sa odporúča opatrnosť, kým sa nestanoví odpoveď na začiatočnú liečbu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované v klinických štúdiách a hlásené počas liečby so spironolaktónom s nasledujúcimi frekvenciami: 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			benígný novotvar prsníka (muži)	
Poruchy krvi a lymfatického systému				agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, anémia, purpura, eozinofília
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkaliémia		nerovnováha elektrolytov	
Psychické poruchy		zmätenosť		porucha libida
Poruchy nervového systému		závraty		bolesť hlavy, ospalosť, ataxia, letargia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť		gastrointestinálna porucha
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálna funkcia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, vyrážka	žihľavka	toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm, reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), alopecia, hypertrichóza,

				pemfigoid
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		gynekomastia*, bolesť prsníkov**	menštruačné poruchy	impotencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		malátnosť		lieková horúčka

* Gynekomastia sa môže vyvinúť v súvislosti s užívaním spironolaktónu. Zdá sa, že jej vznik súvisí s úrovňou dávky aj s trvaním liečby a je normálne reverzibilný, keď sa spironolaktón vysadí. V zriedkavých prípadoch môže určité zväčšenie prsníkov pretrvávať.

** V klinických štúdiách bola bolesť prsníkov hlásená častejšie u mužov ako u žien.

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

Akútne predávkovanie sa môže prejaviť ospalosťou, mentálnou zmätenosťou, nevoľnosťou, vracaním, závratmi, hnačkou alebo makulopapulárnou alebo erytematóznou vyrážkou. Môže dôjsť k dehydratácii.

Môže vzniknúť hyponatrémia alebo hyperkaliémia, ale je nepravdepodobné, že sa tieto účinky spájajú s akútnym predávkovaním. Príznaky hyperkaliémie sa môžu prejavovať ako parestézia, slabosť, ochabnutie alebo svalové kŕče a môže byť ťažké klinicky ju odlíšiť od hypokaliémie.

Elektrokardiografické zmeny sú najskorším špecifickým prejavom porúch metabolizmu draslíka. Žiadne špecifické antidotum nebolo identifikované. Užívanie spironolaktónu sa má prerušiť. Zlepšenie možno očakávať po vysadení lieku. Všeobecné podporné opatrenia vrátane doplnenia tekutín a elektrolytov môžu byť indikované. Pri hyperkaliémii znížte príjem draslíka, podávajte diuretiká vylučujúce draslík, intravenóznou glukózu s pravidelným inzulínom alebo perorálnou, iónomeničovou živinicou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretiká, diuretiká šetriace draslík, ATC kód: C03DA01

Mechanizmus účinku

Spironolaktón je kompetitívny antagonist aldosterónu, zvyšuje vylučovanie sodíka a súčasne znižuje straty draslíka v distálnom tubule obličiek. Má postupný a predĺžený účinok, pričom maximálna odpoveď sa zvyčajne dosiahne po 2 až 3 dňoch liečby. Kombinácia spironolaktónu s konvenčným, viac proximálne pôsobiacim diuretikom zvyčajne zvyšuje diurézu bez nadmernej straty draslíka.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Závažné srdcové zlyhávanie

Randomizovaná hodnotiacia štúdia spironolaktónu bola medzinárodná, dvojito-zaslepená štúdia s 1663 pacientmi s ejekčnou frakciou $\leq 35\%$, so srdcovým zlyhávaním triedy IV podľa NYHA počas predchádzajúcich šiestich mesiacov a srdcovým zlyhávaním triedy III–IV v čase randomizácie. Od všetkých pacientov sa vyžadovalo aby užívali kľúčkové diuretiká a, ak ho tolerovali, ACE inhibítory.

Pacienti s hladinou kreatinínu v sére na začiatku štúdie > 2,5 mg/dl alebo s nedávnym zvýšením hladiny o 25 % alebo s hladinou draslíka v sére pri zaradení do štúdie > 5,0 mEq/l boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na 25 mg spironolaktónu užívaného perorálne raz denne alebo na príslušné placebo. Pacientom, ktorí tolerovali 25 mg raz denne, bola dávka podľa klinickej indikácie zvýšená na 50 mg raz denne. Pacientom, ktorí netolerovali dávku 25 mg raz denne, bola dávka znížená na 25 mg každý druhý deň. Primárny koncový ukazovateľ tejto štúdie bol čas do úmrtia z akýchkoľvek príčin.

Randomizovaná hodnotiacia štúdia spironolaktónu bola ukončená predčasne po sledovaní s mediánom 24 mesiacov, kedy bol počas plánovanej priebežnej analýzy zaznamenaný významný prínos v ukazovateli mortality. Spironolaktón znížil riziko úmrtia o 30 % v porovnaní s placebom ($p < 0,001$; 95 % interval spoľahlivosti 18 % - 40 %). Spironolaktón znížil riziko kardiálneho úmrtia, predovšetkým náhleho úmrtia a úmrtia kvôli progresívnemu srdcovému zlyhávaniu o 31 % v porovnaní s placebom ($p < 0,001$; 95 % interval spoľahlivosti 18 % - 42 %).

Spironolaktón tiež znížil riziko hospitalizácie z kardiálnych príčin (definované ako zhoršenie srdcového zlyhávania, angíny pectoris, ventrikulárnych arytmií alebo infarktu myokardu) o 30 % ($p < 0,001$ 95 % interval spoľahlivosti 18 % - 41 %). Zmeny v triede NYHA boli priaznivejšie pri spironolaktóne: v skupine so spironolaktónom sa trieda NYHA na konci štúdie zlepšila u 41 % pacientov a zhoršila sa u 38 % v porovnaní so zlepšením u 33 % a zhoršením u 48 % v skupine s placebom ($p < 0,001$).

Pediatrická populácia

Neexistuje dostatok vecných informácií z klinických štúdií o účinku spironolaktónu u detí. Je to spôsobené niekoľkými faktormi: malý počet štúdií, ktoré sa vykonali v pediatrickej populácii, používanie spironolaktónu v kombinácii s inými liečivami, malý počet pacientov hodnotených v jednotlivých skúšaníach a rôzne skúmané indikácie. Odporúčané dávkovanie pre deti a dospelých vychádza z klinických skúseností a prípadových štúdií zdokumentovaných v odbornej literatúre.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Spironolaktón sa po perorálnom podaní dobre absorbuje a metabolizuje sa hlavne na účinné metabolity: metabolity s obsahom síry (80 %) a čiastočne kanrenón (20 %). Hoci je plazmatický polčas samotného spironolaktónu krátky (1,3 hodiny), polčasy účinných metabolitov sú dlhšie (v rozsahu od 2,8 do 11,2 hodín).

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje, čo sa týka užívania lieku v pediatrickej populácii. Odporúčané dávkovanie pre deti a dospelých vychádza z klinických skúseností a prípadových štúdií zdokumentovaných v odbornej literatúre.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

V štúdiách podávania v potrave uskutočnených na potkanoch sa preukázalo, že perorálne podávaný spironolaktón je tumorigénny, pričom jeho proliferatívne účinky sa prejavili na endokrinných orgánoch a pečeni. V 18-mesačnej štúdií s použitím dávok približne 50, 150 a 500 mg/kg/deň (približne 1-, 4-, resp. 12-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka 400 mg/deň na základe plochy povrchu tela) boli štatisticky významné zvýšenia výskytu benígnych adenómov štítnej žľazy a semenníkov a u samcov potkanov zvýšenie proliferatívnych zmien v pečeni v závislosti od dávky (vrátane hepatocytomegálie a hyperplastických uzlín). V 24-mesačných štúdiách, v ktorých sa potkanom podávali dávky spironolaktónu približne 10, 30, 100 a 150 mg/kg/deň (približne 0,2-, 0,7-, resp. 2-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky 400 mg/deň na základe plochy povrchu tela), rozsah proliferatívnych účinkov zahŕňal významné zvýšenie počtu hepatocelulárnych adenómov a nádorov testikulárnych intersticiálnych buniek u samcov a významné zvýšenie počtu adenómov folikulárnych buniek štítnej žľazy a karcinómov u oboch pohlaví. Došlo tiež k štatisticky významnému zvýšeniu benígnych endometriálnych stromálnych polypov maternice u samíc.

Incidencia myelocytovej leukémie v závislosti od dávky (nad 30 mg/kg/deň) bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podávali denné dávky kanrenoátu draselného (zlúčenina chemicky podobná spironolaktónu a ktorej primárny metabolit, kanrenón, je tiež hlavným produktom metabolizmu spironolaktónu u človeka) počas 1 roka. V dvojročných štúdiách u potkanov sa perorálne podávanie kanrenoátu draselného spájalo s myelocytickou leukémiou a nádormi pečene, štítnej žľazy, semenníkov a prsníkov.

Genotoxicita

Ani spironolaktón, ani kanrenoát draselný nevykazovali mutagénne účinky v testoch s použitím baktérií alebo kvasiniek. Za neprítomnosti metabolickej aktivácie sa v *in vitro* testoch na cicavcoch nepreukázalo, že by spironolaktón alebo kanrenoát draselný boli mutagénne. V prítomnosti metabolickej aktivácie bol spironolaktón pozorovaný ako negatívny v niektorých *in vitro* testoch mutagenity na cicavcoch a pozitívny na mutagenitu v iných *in vitro* testoch na cicavcoch. Uvádza sa, že v prítomnosti metabolickej aktivácie je kanrenoát draselný v niektorých *in vitro* testoch mutagenity na cicavcoch pozitívny, v iných nepresvedčivý a v ďalších negatívny.

Fertilita a reprodukčná toxicita

V reprodukčnej štúdií s tromi vrhmi, v ktorej sa samiciam potkanov podávali potravou dávky spironolaktónu 15 mg/kg/deň a 50 mg/kg/deň (približne 0,4-, a 1-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka 400 mg/deň na základe plochy povrchu tela), neboli pozorované žiadne účinky na párenie a fertilitu, ale došlo k malému zvýšeniu výskytu mŕtvo narodených mláďat pri dávke 50 mg/kg/deň.

Spironolaktón nemal u myší teratogénne účinky. Králiky, ktoré dostávali spironolaktón, vykazovali zníženú mieru počatia, zvýšenú mieru resorpcie a nižší počet živonarodených potomkov. U potkanov, ktorým sa podávali vysoké dávky, sa nepozorovali žiadne embryotoxické účinky, ale bola hlásená obmedzená hyprolaktinémia súvisiaca s dávkou a znížená hmotnosť ventrálnej prostaty a semenných vačkov u samcov a zvýšená sekrécia luteinizačného hormónu a hmotnosť vaječníkov a maternice u samíc. Feminizácia vonkajších genitálií samčích plodov bola hlásená v inej štúdií na potkanoch. Keď sa spironolaktón podával injekčne samiciam potkanov (100 mg/kg/deň počas 7 dní, i.p.) (približne 2-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka 400 mg/deň na základe plochy povrchu tela), bolo zistené, že spironolaktón predlžoval dĺžku estrálneho cyklu predĺžením diestra počas liečby a vyvolaním konštantného diestra počas 2-týždňového pozorovacieho obdobia po liečbe. Tieto účinky boli spojené so oneskoreným vývojom ovariálnych folikulov a znížením hladín cirkulujúceho estrogénu, u ktorého by sa dalo očakávať narušenie párenia, fertility a plodnosti. Spironolaktón (100 mg/kg/deň) (približne 1-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka 400 mg/deň na základe plochy povrchu tela), podávaný i.p. samiciam myší počas 2-týždňového obdobia spolužitia s neliečenými samcami, znížil počet myší, ktoré po párení počali (účinnok sa ukázal byť spôsobený inhibíciou ovulácie) a znížil počet implantovaných embryí u tých, u ktorých nastala gravidita (účinnok sa ukázal byť spôsobený inhibíciou implantácie) a pri dávke 200 mg/kg (približne 2-násobok maximálnej dennej odporúčanej dávky pre človeka 400 mg/deň na základe plochy povrchu tela) sa tiež predĺžila doba latencie do párenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob, predželatinovaný
hydrogenfosforečnan vápenatý
povidón K-25
silica mäty piepornej
mastenec
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza 2910
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

50/0181/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023