SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VEROSPIRON
25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 25 mg spironolaktónu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 146,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Skoro biele okrúhle ploché tablety so skosenými hranami s charakteristickou vôňou po merkaptáne. Na jednej strane je vyryté VEROSPIRON, druhá strana je bez vyrytia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí
- Primárny hyperaldosteronizmus (diagnóza a liečba)
- Doplnková liečba srdcového zlyhania a arteriálnej hypertenzie
- Edémy v prípade nefrotického syndrómu
- Ascites a edémy z dôvodu cirhózy pečene
- Ascites z dôvodu malígneho tumoru

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Primárny hyperaldosteronizmus:
Na stanovenie diagnózy
a) Dlhý test: VEROSPIRON sa má podávať v dennej dávke 400 mg počas troch mesiacov. Úprava hypokaliémie a hypertenzie poskytuje predpokladaný dôkaz primárneho hyperaldosteronizmu.
b) Krátky test: VEROSPIRON sa má podávať v dennej dávke 400 mg počas štyroch dní. Ak sa počas jeho podávania hladina draslíka v plazme zvýši, ale poklesne, keď sa VEROSPIRON vysadí, treba zvážiť pravdepodobnú diagnózu primárneho hyperaldosteronizmu.

Liečba

VEROSPIRON sa pri príprave na operáciu podáva v dávkach 100 až 400 mg denne. U pacientov, ktorí nie sú schopní podstúpiť operáciu, sa má spironolaktón podávať dlhodobo v najnižších účinných udržiavacích dávkach. V takomto prípade sa môže počiatočná dávka znižovať každých 14 dní do dosiahnutia najnižšej účinnej dávky. V prípade dlhodobej liečby sa odporúča podávať spironolaktón v kombinácii s inými diuretikami pre zníženie nežiaducich účinkov.

Edémy v prípade kongestívneho srdcového zlyhania alebo nefrotického syndrómu:
Na liečbu edémov sa odporúča počiatočná denná dávka 100 mg spironolaktónu podaného buď jednorazovo alebo v rozdelených dávkach, ale môže sa pohybovať v rozmedzí od 25 mg do 200 mg denne. Pri podávaní vyšších dávok sa môže spironolaktón kombinovať s diuretikom, pôsobiacim v proximálnej časti renálneho tubulu. Dávka spironolaktónu má zostať nezmenená.
Doplnková liečba srdcového zlyhania (Trieda NYHA III–IV a EF ≤35 %):
Na základe výsledkov štúdie RALES (pozri tiež časť 5.1) liečba spironolaktónom v spojení so štandardnou terapiou sa má začať dávkou 25 mg spironolaktónu raz denne, ak je hladina sérového draslíka ≤5,0 mmol/l a sérového kreatinínu ≤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. (Pozri časť 4.4).

Doplnková liečba arteriálnej hypertenzie, keď predchádzajúca liečba inými antihypertenzívami bola nedostatočná.
Počiatočná dávka je 25 mg denne v jednej dávke v kombinácii s inými antihypertenzívami. Pokiaľ krvný tlak nedosiahne cieľovú hodnotu po 2 týždňoch, dávka sa môže zdvojnásobiť. U hypertenzných pacientov užívajúcich ACE inhibítory alebo blokátory receptorov angiotenzínu sa majú hladiny draslíka a kreatinínu v krvi vyhodnocovať pred pridaním spironolaktónu. Liečba nemá začať u pacientov s hladinou draslíka v krvi > 5,0 mmol/l alebo s hladinou krvného kreatinínu > 2,5 mg/dl. Počas prvých 3 mesiacov liečby je nevyhnutné časté sledovanie hladín draslíka a kreatinínu v krvi. Kombinovaná terapia sa musí pozastaviť alebo ukončiť v prípade draslíka v krvi prevyšujúceho 5,0 mmol/l alebo pri hodnote krvného kreatinínu nad 2,5 mg/dl (pozri časti 4.4. a 4.5).

Ascites a edémy z dôvodu cirhózy pečene
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.

Ascites z dôvodu malígneho tumoru:
Počiatočná dávka je zvyčajne 100 až 200 mg denne. V závažných prípadoch sa môže dávka postupne zvyšovať až na 400 mg/deň. Keď je edém pod kontrolou, má sa individuálne stanoviť udržiavacia dávka.

Pediatrická populácia
Počiatočná dávka je 1 až 3 mg/kg telesnej hmotnosti denne buď jednorazovo alebo rozdelená do dvoch dávok. Dávka sa má v prípade udržiavacej alebo pri kombinácii s inými diuretikami znížiť na 1 až 2 mg/kg (pozri časti 4.3 a 4.4).
Deti môžu byť liečené iba pod vedením odborného detského lekára. K dispozícii sú iba obmedzené pediatrické údaje (pozri časti 5.1 a 5.2).
Tableta sa môže rozdrviť a potom sa rozpustí vo vode, aby sa mohla ľahšie užiť.

Staršie osoby
Odporúča sa začať liečbu najnižšou dávkou a podľa potreby ju titrovať smerom nahor, až kým sa nedosiahne maximálny prínos. Opatrnosť je potrebná pri ťažkej poruche funkcie pečene alebo obličiek, ktoré môžu meniť metabolizmus a vylučovanie lieku. Avšak v prípade starších pacientov treba okrem toho vziať do úvahy riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
V prípade zhoršenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa má dávka spironolaktónu alebo frekvencia podávania znížiť podľa potreby. V prípade ťažkého zlyhania obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min) je spironolaktón kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na perorálne podanie.
Spironolaktón sa podáva v jednej alebo v dvoch denných dávkach po jedle. Užitie dennej dávky alebo prvej dennej dávky sa odporúča ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- anúria,
- akútne zlyhanie obličiek,
- ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min),
- hyperkaliémia,
- hyponatriémia,
- Addisonova choroba,
- súbežné používanie eplerenónu alebo iných draslík šetriacich diuretík,
- u pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Spironolaktón sa má podávať s veľkou opatrnosťou, keď na základe súvisiaceho ochorenia je tendencia k rozvoju acidózy a/alebo hyperkaliémie. Súbežné používanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu so spironolaktónom, môže spôsobiť závažnú hyperkaliémiu.
- Pacienti s diabetickou nefropatiou majú riziko hyperkaliémie.
- Liečba spironolaktónom môže spôsobiť prechodné zvýšenie močoviny, najmä u pacientov s existujúcim zhoršením funkcie obličiek a hyperkaliémiou. Spironolaktón môže spôsobiť reverzibilnú hyperchloremickú metabolickú acidózu. Preto treba v prípade zníženia funkcie obličiek a pečene a u starších pacientov pravidelne monitorovať funkciu obličiek a hladiny elektrolytov v sére.
- Liečba spironolaktónom môže narušiť stanovovanie digoxínu v sére, kortizolu a adrenalínu v plazme (pozri časť 4.8).
- Súbežné použitie spironolaktónu s ďalšími draslík šetriacimi diuretikami, ACE inhibítormi, antagonistami receptora angiotenzínu II, blokátormi aldosterónu, heparínom, heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou alebo inými liekmi vyvolávajúcimi hyperkaliémiu, s doplnkami draslíka, stravou bohatou na draslík alebo s náhradami solí obsahujúcimi draslík môže viesť k ťažkej hyperkaliémii.
- Hyperkaliémia môže byť fatálna. Je dôležité monitorovať a upravovať hladinu draslíka v sére u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním, ktorí dostávajú spironolaktón. Vyvarujte sa používania iných draslík šetriacich diuretík. Vyvarujte sa použitia perorálnych doplnkov obsahujúcich draslík u pacientov s hladinou sérového draslíka> 3,5 mmol/l. S monitorovaním draslíka a kreatinínu sa odporúča začať týždeň po začatí liečby alebo zvýšení dávky spironolaktónu, raz mesačne počas prvých 3 mesiacov, potom štvrťročne počas roka a potom každých 6 mesiacov. Ukončite alebo prerušte liečbu, ak je sérový draslík >5 mmol/l alebo pri sérovom kreatiníne > 4 mg/dl. (Pozri časť 4.2 Pacienti so symptomatickým systolickým zlyhaním srdca).
- Spironolaktón sa má podávať s veľkou opatrnosťou u pacientov s porfýriou, pretože mnoho liekov vyvoláva vzplanutie akútnej porfýrie. Počas liečby spironolaktónom je zakázané požívanie alkoholických nápojov.
- Spironolaktón môže vyvolať gynekomastiu a poruchy menštruačného cyklu.
- Podľa údajov z literatúry sa pri dlhodobom podávaní veľkých násobkov maximálnych humánnych dávok v pokusoch na zvieratách môže rozvinúť karcinóm z vysokých dávok

a myeloidná leukémia. Ak to nie je nevyhnutné, treba sa vyhnúť dlhodobému podávaniu spironolaktónu.

Liek obsahuje monohydrát laktózy. V prípade intolerancie laktózy sa musí vziať do úvahy, že každá tableta obsahuje 146,0 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Pediatrická populácia
Draslík šetriace diuretiká 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 až ťažkou poruchou funkcie obličiek; pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie spironolaktónu s inými kálium šetriacimi diuretikami, ACE inhibítomi, antagonistami receptorov angiotenzínu II, blokátormi aldosterónu, doplnkami draslíka, stravou bohatou na draslík alebo náhradami soli s obsahom draslíka môže viesť k ťažkej hyperkaliémii. Okrem súbežného užívania iných liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, môže aj súbežné užívanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (kotrimoxazolu) a spironolaktónu spôsobiť klinicky relevantnú hyperkaliémiu.

Imunosupresíva, cyklosporín a takrolimus môžu zvýšiť riziko hyperkaliémie, spôsobenej spironolaktónom.

Cholestyramín a chlorid amónny môže tiež zvýšiť riziko hyperkaliémie a hyperchloremickej metabolickej acidózy.

Tricyklické antidepresíva a antipsychotiká môžu zosilniť hypotenzívny účinok spironolaktónu.

Antihypertenzíva: dochádza k zosilneniu účinku antihypertenzív a ich dávku môže byť potrebné pri pridaní spironolaktónu k liečbe znížiť a potom upraviť podľa potreby. Nakoľko ACE inhibítory znižujú tvorbu aldosterónu, nemajú sa podávať spolu so spironolaktónom rutinne, najmä nie pacientom so známym znížením funkcie obličiek.
Súbežné podávanie glyceroltrinitrátu a iných nitrátov, alebo iných vazodilatancií, môže ďalej prehĺbiť zníženie krvného tlaku spôsobené spironolaktónom.

Alkohol, barbituráty alebo narkotiká môžu zosilniť účinok spironolaktónu, spôsobujúci ortostatickú hypotenziu.

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa vyskytnúť intenzívna deplécia elektrolytov, najmä hypokaliémia.

Presorické amíny (napr. noradrenalín): spironolaktón znižuje odpoveď ciev na noradrenalín. Preto je pri liečbe pacientov, liečených spironolaktónom a podstupujúcich miestnu alebo celkovú anestéziu potrebná opatrnosť.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID): u niektorých pacientov môže podávanie NSAID znížiť diuretický, natriuretický a antihypertenzívny účinok slučkových, kálium šetriacich a tiazidových diuretík. Kombinácia NSAID, napr. kyseliny acetylsalicylovej, indometacínu, kyseliny mefenamovej s kálium šetriacimi diuretikami sa spájala s ťažkou hyperkaliémiou. Preto treba pacienta pri súbežnom podávaní spironolaktónu a NSAID pozorne sledovať kvôli stanoveniu dosiahnutia želaného účinku diuretika.

Digoxín: spironolaktón môže zvýšiť polčas digoxínu. To môže viesť k zvýšeniu sérových hladín digoxínu a následne digitálisovej toxicity. Pri liečbe spironolaktónom môže byť potrebné znížiť dávku digoxínu, a pacienta treba pozorne sledovať kvôli prevencii nízkej digitalizácie.

Interakcie s laboratórnymi testami/liekmi: V literatúre sa objavilo niekoľko hlásení o možnom ovplyvnení rádioimunologického sledovania digoxínu alebo jeho metabolitov spironolaktónom. U pacientov, ktorí dostávajú digoxín a spironolaktón, sa má digoxínová odpoveď monitorovať inými spôsobmi, ako sú koncentrácie digoxínu v sére, pokiaľ sa nepreukáže, že použitý digoxínový test nie je ovplyvnený liečbou spironolaktónom. Klinický význam nie je doteraz jasný.

Pri použití fluorimetrických metód môže spironolaktón interferovať so stanovovaním zlúčenín s podobnými fluorescenčnými vlastnosťami (napr. kortizol, adrenalín a digoxín).

Spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvyšovať hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) u pacientov s rakovinou prostaty liečených abiraterónom. Používanie s abiraterónom sa neodporúča.

Antipyrín: spironolaktón zosilňuje metabolizmus antipyrínu.

Lítium: všeobecne sa lítium nemá podávať s diuretikami. Diuretiká znižujú renálny klírens lítia a pridávajú vysoké riziko toxicity lítia.

Karbenoxolón môže spôsobiť retenciu sodíka a tým znižuje účinnosť spironolaktónu. Súbežnému podávaniu týchto dvoch látok sa treba vyhnúť.

Karbamazepín môže pri súbežnom podávaní s diuretikami spôsobiť klinicky významnú hyponatriémiu.

Heparín, heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou: Súbežné použitie spironolaktónu s heparínom, príp. s heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou, môže viesť k ťažkej hyperkaliémii.

V prípade súbežného podávania *antihistaminika* terfenadínu so spironolaktónom sa zvyšuje riziko ventrikulárnych arytmií pre hypokaliémiu a nerovnováhu ďalších elektrolytov.

Spironolaktón môže znížiť antikoagulačný účinok *derivátov kumarínu*.

Spironolaktón môže zvýšiť účinok *analógov GnRH* (triptorelínu, buserelínu, gonadorelínu).

Spironolaktón môže u pacientov s adrenokortikálnym karcinómom liečených mitotánom znižovať hladiny mitotánu v plazme a nesmie sa užívať súbežne s mitotánom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Spironolaktón alebo jeho metabolity môžu prechádzať placentárnou bariérou. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití spironolaktónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu spojenú s antiandrogénnym účinkom spironolaktónu (napr. feminizácia sa pozorovala u plodov samcov potkanov) (pozri časť 5.3).
Diuretiká môžu viesť k zníženej perfúzii placenty a tým k narušeniu vnútromaternicového rastu, a preto sa neodporúčajú na štandardnú liečbu hypertenzie a edémov počas tehotenstva.
Pri použití spironolaktónu u gravidných žien sa požaduje, aby bol očakávaný prínos porovnaný s možnými rizikami pre matku a plod.

Dojčenie
Metabolity spironolaktónu boli stanovené v materskom mlieku. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch spironolaktónu u novorodencov/dojčiat. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo

ukončiť/prerušiť liečbu spironolaktónom, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Ak sa podávanie spironolaktónu zváži ako nevyhnutné, dojčenie treba prerušiť a zaviesť iný spôsob výživy dieťaťa.

Fertilita
Spironolaktón môže vyvolať impotenciu a nepravidelnú menštruáciu (pozri časť 4.8). Spironolaktón podávaný samiciam myší znížil fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na začiatku liečby sa treba vyhnúť vedeniu vozidiel a obsluhe strojov počas individuálne stanoveného obdobia, keďže u niektorých pacientov bol hlásený výskyt somnolencie a závratov. Toto obmedzenie sa má neskôr individuálne upraviť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky vznikajú kvôli kompetitívnemu antagonistickému účinku aldosterónu, ktorý znižuje vylučovanie draslíka, a kvôli antiandrogénnemu účinku spironolaktónu.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov v súlade s databázou MedDRA, pri použití konvencie frekvencie MedDRA: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov)

	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy krvi a lymfatického systému					leukopénia, trombocytopénia, agranulocytóza, eozinofília	
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita		
Poruchy endokrinného systému					hirzutizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkaliémia[1]	hyperkaliémia[2]		hyponatriémia, dehydratácia, porfýria		hyperchloremická acidóza
Psychické poruchy			zmätenosť			
Poruchy nervového systému			ospanlivosť[3], bolesť hlavy		paralýza, paraplégia	závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	arytmia[4]					
Poruchy ciev					vaskulitída	nežiaduca hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					zmeny hlasu	

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť, vracanie		gastritída, vred, gastrointestinálne krvácanie, bolesť žalúdka, hnačka		
Poruchy pečene a žlčových ciest					hepatitída	abnormálna funkcia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva				vyrážka, žihľavka	alopécia, ekzém, erythema annulare, syndróm podobný lupusu	bulózny pemfigoid[6], hypertrichóza, Stevensov-Johnsonov syndróm, pruritus, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					osteomalácia	kŕče v nohách
Poruchy obličiek a močových ciest					akútne renálne zlyhanie	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	znížené libido, erektilná dysfunkcia, gynekomastia (u mužov), citlivosť prsníkov, bolesť prsníkov (muži), zväčšenie prsníkov, poruchy menštruácie (u žien)	neplodnosť[5]				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			asténia, únava			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					zvýšená koncentrácia močoviny v krvi, zvýšená koncentrácia sérového kreatinínu	zvýšený HbA1c[6]

[1] u pacientov so zlyhaním obličiek a u pacientov, súbežne užívajúcich lieky s obsahom draslíka
[2] u starších pacientov, u diabetikov a u pacientov užívajúcich ACE-inhibítory
[3] u pacientov s cirhózou pečene

[4] u pacientov so zlyhaním obličiek a u pacientov, súbežne užívajúcich lieky s obsahom draslíka
[5] v prípade užívania veľkých dávok (450 mg denne)
[6] najmä v prípade dlhodobej liečby

Nežiaduce účinky zvyčajne odznejú po prerušení liečby.

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

Príznaky: Dá sa očakávať, že sa predávkovanie spironolaktónom prejaví prejavmi a príznakmi, ktoré môžu byť pozorované ako nežiaduce účinky počas liečby, ako ospalosť, mentálna zmätenosť, erytematózny alebo makulopapulárny exantém, nauzea, vracanie, závraty alebo hnačka. Zriedkavo môže dôjsť k hyponatriémii alebo hyperkaliémii, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek; u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže dôjsť k hepatálnej kóme, ale príčinná súvislosť medzi týmito účinkami a predávkovaním spironolaktónom nebola stanovená.

Symptóm hyperkaliémie sa môže prejaviť ako parestézia, slabosť, ochabnutá paralýza alebo svalový spazmus a môže byť ťažké klinicky to rozlíšiť od hypokaliémie. Elektrokardiografické zmeny sú najskoršie špecifické príznaky porúch draslíka.

Liečba: symptomatická, nie je dostupné špecifické antidotum. Spironolaktón sa má vysadiť. Zlepšenie možno očakávať po vysadení lieku.
Treba udržiavať vodnú-elektrolytovú a acidobázickú rovnováhu: znížiť príjem draslíka, má sa vykonať podávanie draslík vylučujúcich diuretík, glukózy a inzulínu parenterálne alebo perorálne iónomeničové živice, a v ťažkých prípadoch hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Spironolaktón je kompetitívny antagonista aldosterónu. Jeho účinok sa prejavuje v distálnom tubule obličiek, kde inhibuje účinok aldosterónu na retenciu vody a Na^+ a vylučovanie K^+. Nie len že zvyšuje vylučovanie Na^+ a Cl^- a znižuje vylučovanie K^+, tiež inhibuje vylučovanie H^+ do moču. Ako výsledok jeho diuretického účinku tiež dochádza k zníženiu krvného tlaku.

Štúdia RALES: The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) bola multinárodná, dvojito-zaslepená štúdia s 1663 pacientmi s ejekčnou frakciou ≤ 35 %, so srdcovým zlyhaním triedy IV podľa New York Heart Association (NYHA) počas šiestich predchádzajúcich mesiacov a srdcovým zlyhaním triedy III–IV v čase randomizácie. Všetci pacienti užívali kľučkové diuretiká, 97 % užívalo ACE inhibítor a 78 % užívalo digoxín (v čase, kedy prebiehala táto štúdia, betablokátory neboli bežne používané na liečbu srdcového zlyhania a len 15 % pacientov bolo liečených betablokátorom). Pacienti s hladinou kreatinínu v sére na začiatku štúdie >2,5 mg/dl alebo s nedávnym zvýšením tejto 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 pre štúdiu RALES bol čas do úmrtia z akýchkoľvek príčin. Štúdia RALES bola ukončená predčasne po priemernom

sledovaní 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 % až 40 %). Spironolaktón tiež významne znížil riziko kardiálneho úmrtia, predovšetkým náhleho úmrtia a úmrtia kvôli progresívnemu srdcovému zlyhaniu, ako aj riziko hospitalizácie z kardiálnych príčin. Zmeny v triedach NYHA boli priaznivejšie pri spironolaktóne. Gynekomastia alebo bolesť prsníkov boli zaznamenané u 10 % mužov liečených spironolaktónom v porovnaní s 1% mužov v placebovej skupine (p<0,001). Výskyt závažnej hyperkaliémie bol nízky v oboch skupinách pacientov.

Pediatrická populácia
Existuje nedostatok 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 látkami, malý počet pacientov hodnotených v jednotlivých skúškach a rôzne skúmané indikácie. Odporúčané dávkovanie pre deti a dospievajúcich vychádza z klinických skúseností a prípadových štúdií uvedených v odbornej literatúre.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po 15-dňovom podávaní nie na lačno 100 mg spironolaktónu zdravým dobrovoľníkom bol čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 2,6 hod., vrchol plazmatickej koncentrácie (C_{max}) 80 ng/ml a polčas vylučovania ($t_{1/2}$) spironolaktónu je približne 1,4 hod. U 7-alfa-(tiometyl) spironolaktónu je t_{max} 3,2 hod., C_{max} 391 ng/ml a $t_{1/2}$ 13,8 hod. a u kanrenónu sú t_{max} 4,3 hod., C_{max} 181 ng/ml a $t_{1/2}$ 16,5 hod.

Účinok jednej dávky spironolaktónu na obličky dosahuje svoj vrchol po 7 hodinách a pretrváva počas najmenej 24 hodín.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov, myší a králikov je i.p. LD_{50} 790, 360 a 870 mg/kg telesnej hmotnosti, kým intragastrická LD_{50} bola u všetkých troch druhov viac ako 1000 mg/kg.
V štúdiách chronickej toxicity sa spironolaktón ukázal byť u potkanov tumorigénny, keď sa podáva vo vysokých dávkach počas dlhého časového obdobia. Proliferatívne účinky sa prejavili na endokrinných orgánoch a pečeni. Význam týchto zistení vzhľadom na klinické použitie nie je známy.
V jednej štúdii s dávkami v 25, 75 a 250-násobku zvyčajnej dennej dávky u človeka 2 mg/kg sa prejavil štatisticky významný nárast výskytu benígnych adenómov štítnej žľazy a semenníkov, ktorý súvisel s dávkou. U potkaních samíc bol štatisticky významný nárast malígnych tumorov mliečnej žľazy iba pri stredných dávkach. U potkaních samcov došlo k s dávkou súvisiacemu zvýšeniu proliferatívnych zmien v pečeni. Pri najvyšších dávkach (500 mg/kg) rozsah účinkov zahŕňal hepatocytomegáliu, hyperplastické noduly a hepatocelulárny karcinóm: pričom výskyt hepatocelulárneho karcinómu nebol štatisticky významný pri hodnote p=0,05.
U sýtych potkanov, ktorým bol podávaný kanrenonát draselný počas jedného roka, bol pozorovaný výskyt myelocytovej leukémie, závislý od dávky (viac ako 20 mg/kg/deň). V dlhodobých (dvojročných) štúdiách karcinogenity perorálne podávaného kanrenonátu draselného u potkanov bola pozorovaná myeloidná leukémia a tumory pečene, štítnej žľazy, semenníkov a prsníkov. V testoch na

baktériách a kvasinkách nemal kanrenonát draselný mutagénny účinok. V niekoľkých *in vitro* testoch mal pozitívny mutagénny účinok na bunky cicavcov po metabolickej aktivácii. Kanrenonát draselný nebol u cicavcov *in vivo* mutagénny. Kanrenón a kyselina kanrenónová sú hlavnými metabolitmi kanrenoátu draselného. Spironolaktón sa tiež metabolizuje na kanrenón. V štúdiách chronickej toxicity u potkanov s dávkami spironolaktónu až do 500 mg/kg/deň nebol pozorovaný zvýšený výskyt leukémie.

Význam týchto tumorigénnych nálezov nie je s ohľadom na klinické použitie jasný. Avšak dlhodobé podávanie spironolaktónu mladým pacientom vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a možných rizík.

Štúdie o reprodukčnej toxicite nepreukázali zvýšené riziko vrodených vývojových chýb, ale antiandrogénny účinok u potomkov potkanov vyvoláva obavy o možných nežiaducich účinkoch na vývoj mužských pohlavných orgánov. Neexistuje žiadne potvrdenie o týchto možných nežiaducich účinkoch u ľudí.

Predklinické údaje neodhalili žiadny dôkaz teratogenity, ale embryo-fetálna toxicita bola pozorovaná u králikov a antiandrogénny účinok u potomkov potkanov vyvolal obavy z možných nepriaznivých účinkov na vývoj genitálu samcov. U potkanov sa zistilo, že spironolaktón zvyšuje dĺžku estrálneho cyklu a u myší spironolaktón inhibuje ovuláciu a implantáciu, čím znižuje plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný oxid kremičitý
magnéziumstearát
mastenec
kukuričný škrob
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obal: a) Al/PVC blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa
b) PP fľaška s PE uzáverom, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa
Veľkosť balenia: 20, 100 tabliet (blistre), 100 tabliet (fľaška)

Na trh nemusia byť uvedené všetky balenia lieku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

50/0512/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026