

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDOSPIR 25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 25 mg spironolaktónu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 145 mg monohydrátu laktózy, čo zodpovedá 137,76 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele okrúhle ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s priemerom 8,5 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Kongestívne srdcové zlyhanie
- Cirhóza pečene s ascitom a edémom
- Malígne ascity
- Nefrotický syndróm
- Diagnóza a liečba primárneho aldosteronizmu

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Kongestívne srdcové zlyhanie s edémom: Pri manažmente edému sa odporúča podávať počiatočnú dávku spironolaktónu 100 mg/deň podanú jednorazovo alebo vo viacerých rozdelených dávkach. Počiatočná dávka sa však môže pohybovať v rozmedzí od 25 do 200 mg/deň. Udržiavacia dávka sa má stanoviť individuálne.

Pacienti so závažným srdcovým zlyhaním (Trieda NYHA III–IV): Na základe výsledkov klinických štúdií, liečba spironolaktónom v spojení so štandardnou terapiou sa má začať dávkou 25 mg spironolaktónu raz denne, ak je hladina sérového draslíka 5,0 mEq/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. Ohľadne monitorovania hladín sérového draslíka a kreatinínu pozri časť 4.4 Hyperkaliémia u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním.

Hepatálna cirhóza s ascitom a edémom: Ak je pomer Na⁺/K⁺ v moči väčší ako 1,0; 100 mg/deň. Ak je tento pomer menší ako 1,0; 200 – 400 mg/deň. Udržiavacia dávka sa má stanoviť individuálne.

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

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

Diagnóza a liečba primárneho aldosteronizmu: MEDOSPIR sa môže použiť ako úvodný diagnostický prostriedok na poskytnutie predpokladaného dôkazu o prítomnosti primárneho hyperaldosteronizmu u pacientov s normálnou stravou.

Dlhý test: MEDOSPIR sa podáva v dennej dávke 400 mg počas troch až štyroch týždňov. Úprava hypokaliémie a hypertenzie poskytuje predpokladaný dôkaz pre diagnózu primárneho hyperaldosteronizmu.

Krátky test: MEDOSPIR sa podáva v dennej dávke 400 mg počas štyroch dní. Ak sa hladina sérového draslíka počas podávania lieku MEDOSPIR zvýši, ale poklesne po jeho vysadení, treba to považovať za predpokladanú diagnózu primárneho hyperaldosteronizmu.

Po potvrdení diagnózy hyperaldosteronizmu špecifickými testovacími metódami na zistenie hyperaldosteronizmu sa môže MEDOSPIR podávať v dávke 100 – 400 mg denne pri príprave na chirurgický zákrok. U pacientov, ktorých nie je možné operovať, sa môže MEDOSPIR použiť na dlhodobú udržiavaciu liečbu v najnižšej účinnej dávke stanovenej pre každého pacienta individuálne.

Starší pacienti

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.

Pediatrická populácia

Počiatočná denná dávka spironolaktónu má predstavovať 3 mg spironolaktónu na kilogram telesnej hmotnosti a má sa podať vo viacerých dávkach. Dávka sa má upraviť podľa odpovede a tolerance. V prípade potreby sa dá rozdrvením tabliet lieku MEDOSPIR pripraviť suspenzia.

Spôsob podávania

MEDOSPIR sa odporúča podávať raz denne s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

MEDOSPIR je kontraindikovaný u pacientov s anúriou, akútnou nedostatočnosťou obličiek, rýchlo postupujúcou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, hyperkaliémiou, Addisonovou chorobou.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rovnováha tekutín a elektrolytov

Stav tekutín a elektrolytov sa má pravidelne monitorovať najmä u starších pacientov, u pacientov so významnou poruchou funkcie obličiek a pečene.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo nadmerným požívaním draslíka sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, a táto môže spôsobiť srdcové nepravidelnosti, ktoré môžu byť fatálne. V prípade vzniku hyperkaliémie sa má užívanie lieku MEDOSPIR prerušiť, a ak je to potrebné, majú sa prijať opatrenia na zníženie sérového draslíka do normálu (pozri časť 4.3).

Môže dôjsť k hyponatriémii, najmä vtedy, keď sa spironolaktón podáva v kombinácii s inými diuretikami.

Výskyt reverzibilnej hyperchloremickej metabolickej acidózy, zvyčajne v spojení s hyperkaliémiou, bol zaznamenaný u niektorých pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene, dokonca aj pri normálnej funkcii obličiek.

Súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu so spironolaktónom, môže spôsobiť závažnú hyperkaliémiu.

Močovina

V spojení s liečbou liekom MEDOSPIR boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia močoviny v krvi, najmä pri poruche funkcie obličiek.

MEDOSPIR obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózy malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

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.

Bolo zaznamenané, že spironolaktón zvyšuje koncentráciu digoxínu v sére a interferuje s niektorými metódami na stanovenie digoxínu v sére. U pacientov užívajúcich digoxín a spironolaktón sa má monitorovať odpoveď digoxínu inými metódami, ako je stanovovanie koncentrácií digoxínu v sére, pokiaľ nie je potvrdené, že použitá metóda stanovenia digoxínu nie je ovplyvňovaná liečbou spironolaktónom. Ak sa ukáže, že je potrebné upraviť dávku digoxínu, pacientov je potrebné pozorne monitorovať na známky zvýšeného alebo zníženého účinku digoxínu.

Dochádza k zosilneniu účinkov antihypertenzných liekov, a ak sa MEDOSPIR pridá do liečebného režimu, môže byť potrebné znížiť ich dávku a následne ju upraviť podľa potreby. Keďže ACE inhibítory znižujú tvorbu aldosterónu, nemajú sa bežne používať s liekom MEDOSPIR, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Keďže karbenoxolón môže spôsobovať retenciu sodíka, a teda znižovať účinnosť lieku MEDOSPIR, má sa ich súbežnému použitiu zabrániť.

Nesteroidné protizápalové lieky môžu zoslabovať natriuretický účinok diuretík kvôli inhibícii syntézy prostaglandínov v obličkách.

Spironolaktón znižuje odpoveď ciev na noradrenalín. U pacientov podstupujúcich lokálnu alebo celkovú anestéziu je počas liečby liekom MEDOSPIR potrebná opatrnosť.

Súbežné používanie spironolaktónu s inými draslík šetriacimi diuretikami, ACE inhibítormi, antagonistami angiotenzínu II, blokátormi aldosterónu, doplnkami draslíka, strava bohatá na draslík alebo náhrady solí obsahujúce draslík môžu viesť k závažnej hyperkaliémii.

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

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.

Bolo preukázané, že spironolaktón predlžuje polčas digoxínu.

Pri kyseline acetylsalicylovej, indometacíne a kyseline mefanamovej bolo preukázané, že zoslabujú diuretický účinok spironolaktónu.

Spironolaktón zvyšuje metabolizmus fenazónu.

Spironolaktón môže interferovať s metódami na stanovenie koncentrácií digoxínu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Spironolaktón alebo jeho metabolity môžu prechádzať placentárnou bariérou. Pri užívaní spironolaktónu bola pozorovaná feminizácia samčích plodov u potkanov. Pri použití lieku MEDOSPIR 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. Ak je použitie lieku MEDOSPIR nevyhnutné, má sa zaviesť alternatívny spôsob kŕmenia dojčaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov sa vyskytli somnolencia a závraty. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov sa odporúča opatrnosť, až kým sa presne neurčí odpoveď na počiatočnú liečbu.

4.8 Nežiaduce účinky

V spojení s použitím spironolaktónu môže dôjsť ku gynekomastii. Zdá sa, že vznik závisí od dávky, ako aj dĺžky trvania liečby a normálne je reverzibilný po ukončení liečby liekom. V zriedkavých prípadoch môže prerušiť zväčšenie prsníkov.

V spojení s liečbou spironolaktónom boli zaznamenané nasledovné nežiaduce účinky:

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované nasledovne:

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 (z dostupných údajov nemožno určiť)

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				Benígne tumory prsníkov	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, leukopénia (aj agranulocytóza)		
Poruchy metabolizmu a výživy		Poruchy elektrolytovej rovnováhy, ako je hyperkaliémia a hyponatriémia	Dehydratácia, porfýria		
Psychické poruchy		Zmätenosť	Apatia, zmeny libida		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Parestézia	Závrat	Paraplégia spôsobená hyperkaliémiou	

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť, hnačka, vracanie		Gastritída, žalúdočný a dvanástnikový vred, gastrointestinálne krvácanie, bolesť žalúdka		
Poruchy pečene a žlčových ciest				Dysfunkcia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Suchá pokožka	Kožné vyrážky, pruritus, žihľavka		Alopécia, hypertrichóza, ekzém, erythema annulare	Pemfigoid
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Krče v nohách		Systémový lupus erythematosus, osteomalácia	
Poruchy obličiek a močových ciest		Zvýšená koncentrácia sérového kreatinínu	Akútne renálne zlyhanie	Znížená koncentrácia močoviny v krvi	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Gynekomastia, citlivosť prsníkov, menštruačné poruchy, impotencia				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Ospalosť	Asténia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená koncentrácia renínu			
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita		
Poruchy endokrinného systému				Zmeny hlasu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté arytmie ako následok hyperkaliémie (u pacientov so zlyhaním obličiek a u pacientov užívajúcich súbežne lieky s obsahom draslíka)				
Poruchy ciev				Vaskulitída	

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

Symptómy

Akútne predávkovanie sa môže prejaviť ospalosťou, mentálnou zmätenosťou, nauzeou, vracaním, závratmi alebo hnačkou. Môže dôjsť k hyponatriémii alebo hyperkaliémii, avšak je nepravdepodobné, že by tieto účinky súviseli s akútnym predávkovaním. Symptómy hyperkaliémie sa môžu prejaviť ako parestézia, slabosť, paralýza s ochabnutosťou svalov alebo svalové spazmy a môže byť ťažké ich klinicky odlíšiť od hypokaliémie. Najskoršie špecifické známky porúch hladín draslíka sú zmeny v elektrokardiograme. Nebolo identifikované žiadne špecifické antidotum. Zlepšenie sa môže očakávať po vysadení lieku.

Liečba

Môže byť vhodné prijať všeobecné podporné opatrenia vrátane náhrady tekutín a elektrolytov. Pri hyperkaliémii znížte príjem draslíka, podajte draslík vylučujúce diuretiká, intravenózne glukózu s bežným inzulínom alebo perorálnymi ionomeničovými živcami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonistá aldosterónu, ATC kód: C03DA01.

Mechanizmus účinku

Spirolaktón ako kompetitívny antagonistá aldosterónu zvyšuje vylučovanie sodíka pri súčasnom znižovaní vylučovania draslíka v distálnom tubule obličiek. Má postupný a predĺžený účinok.

Závažné srdcové zlyhanie

Štúdia RALES bola multinárodná, dvojito-zaslepená štúdia s 1 663 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 kľúčkové diuretiká, 97 % užívalo ACE inhibítora 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. Spirolaktón znížil riziko úmrtia o 30 % v porovnaní s placebom ($p < 0,001$; 95% interval spoľahlivosti 18 % až 40 %). Spirolaktón 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.

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 vylučovaním žlčou do stolice.

Po 15-dňovom podávaní 100 mg spironolaktónu denne nie nalačno zdravým dobrovoľníkom bol čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) spironolaktónu 2,6 h, maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) spironolaktónu 80 ng/ml a polčas vylučovania ($t_{1/2}$) spironolaktónu približne 1,4 h. Pri 7-alfa-(tiometyl) spironolaktóne je t_{max} 3,2 h, C_{max} 391 ng/ml a $t_{1/2}$ 13,8 h a pri kanrenóne sú t_{max} 4,3 h, C_{max} 181 ng/ml a $t_{1/2}$ 16,5 h.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Pri dlhodobom podaní vysokých dávok spironolaktónu potkanom bolo preukázané, že spôsobuje vznik nádorov. Významnosť týchto zistení vzhľadom na klinické použitie nie je istá, avšak dlhodobé použitie spironolaktónu u mladých pacientov vyžaduje starostlivé posúdenie prínosov a potenciálnych rizík. Spironolaktón alebo jeho metabolity môžu prechádzať placentárnou bariérou. Pri užívaní spironolaktónu bola pozorovaná feminizácia samčích plodoch u potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
povidón
nátriumlaurylsulfát
stearan horečnatý
mäťová príchuť

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister (10-tabletové blistre): 1, 2, 5 alebo 10 blistrov v škatuľke, t.j. 10, 20, 50 alebo 100 tabliet

PP obal (tzv. securitainer) s PE skrutkovacím uzáverom: 100, 250, 500 alebo 1000 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

50/0057/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. január 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022