

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

89
SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verospiron 25 mg tabletki

2008-04-04

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera 25 mg spironolaktonu (*Spironolactonum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe leczenie przedoperacyjne pierwotnego hiperaldosteronizmu. Jeśli zabieg operacyjny u pacjenta z niewielkim gruczolakiem produkującym aldosteron jest oceniany jako ryzykowny lub pacjent nie wyraża zgody na zabieg, lek może być stosowany w długotrwałym leczeniu zachowawczym.
- Obrzęki różnego pochodzenia, np. związane z nadmiernym wydzielaniem aldosteronu, takie jak obrzęk idiopatyczny lub obrzęk związany z marskością wątroby, zastoinową niewydolnością serca oraz zespół nerczycowy.
Spironolakton stosowany jest zwykle w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi. Wskazany również w leczeniu podtrzymującym z zaleceniem leżenia oraz ograniczeniem przyjmowania płynów i sodu.
- Samoistne nadciśnienie, zwykle w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi i (lub) lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Hipokaliemia, jeśli nie można zastosować innych metod leczenia zapobieganie hipokaliemii u pacjentów leczonych preparatami napatrstnicy o ile nie ma innej możliwości leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Podaje się 100-400 mg na dobę jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego. U pacjentów nie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 18

można stosować jako długotrwałe leczenie podtrzymujące w najmniejszej skutecznej dawce, określonej indywidualnie dla każdego pacjenta. W takim przypadku dawka początkowa może być zmniejszana co 14 dni aż do osiągnięcia najmniejszej dawki skutecznej.

Obrzęki (zastoinowa niewydolność krążenia, marskość wątroby, zespół nerczycowy).

Dorośli: dawkowanie początkowe to 100 mg w dawce pojedynczej lub podzielonej, ale może wynosić od 25-200 mg na dobę. Jeśli w leczeniu obrzęków stosowany jest tylko spironolakton, dawkę początkową należy podawać co najmniej przez 5 dni. Po uzyskaniu zadowalającej odpowiedzi na leczenie dawkowanie może być dostosowane do optymalnej dawki terapeutycznej lub podtrzymującej. Jeśli, po 5 dniowej terapii, wyniki leczenia nie są zadowalające, spironolakton można zastosować z lekami moczopędnymi działającymi na proksymalne na kanaliki nerkowe. Nie należy dostosowywać dawkowania spironolaktonu, jeśli jednocześnie podawany jest inny lek moczopędny.

Dzieci: 3,0 mg / kg masy ciała jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych.

Nadciśnienie. Dawka początkowa wynosi 50-100 mg na dobę w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych, z innymi lekami obniżającymi ciśnienie. Leczenie należy kontynuować przynajmniej przez dwa tygodnie, ponieważ maksymalne działanie obniżające ciśnienie występuje po dwóch tygodniach leczenia. Później należy dawkę dostosować indywidualnie zależnie od reakcji na leczenie.

Hipokaliemia. Można podawać 25-100 mg na dobę w przypadku, gdy doustna suplementacja potasem lub inne metody oszczędzające potas są uważane za nieodpowiednie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Bezmoocz, ostra niewydolność nerek, ciężkie zaburzenia czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębkowej < 10 ml/min)
- hiperkaliemia
- hiponatremia..

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie spironolaktonem może spowodować przemijające zwiększenie wartości azotu mocznikowego, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszą niewydolnością nerek.

Spironolakton może spowodować odwracalną kwasicę hiperchloremiczną, kwasicę metaboliczną lub łagodną kwasicę. Dlatego należy okresowo określać parametry czynności nerek oraz stężenia elektrolitów surowicy.

Leczenie spironolaktonem może utrudnić określanie w surowicy: digoksyny oraz kortyzolu i adrenaliny. Chociaż spironolakton nie wykazuje bezpośredniego wpływu na metabolizm węglowodanów pacjentom z cukrzycą należy go podawać bardzo ostrożnie.

W czasie stosowania produktu Verospiron przeciwwskazane jest spożywanie alkoholu.

Leku nie należy stosować długotrwale, o ile nie jest to konieczne. Według literatury, w badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano lek w dawkach wielokrotnie większych od stosowanych u ludzi, spironolakton mógł powodować powstanie raka lub białaczki mieloblastycznej.

Ze względu na zawartość laktozy lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, nietolerancją laktozy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Spironolakton zastosowany z innymi lekami moczopędnymi lub obniżającymi ciśnienie zwiększa ich działanie. Dlatego dawkowanie w przypadku konieczności zastosowania produktu Verospiron w schemacie leczenia z zastosowaniem tego typu leków, zwłaszcza z lekami blokującymi zwoje należy zmniejszyć ich dawkę co najmniej o 50%.
- Jednoczesne podawanie leków moczopędnych oszczędzających potas z inhibitorami ACE lub indometacyną związane jest z dużą hiperkalemią.
- Spironolakton zmniejsza odpowiedź naczyniową na norepinefrynę, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów u leczonych

produktem Verospiron w przypadku znieczulenia miejscowego lub ogólnego.

- Wykazano, że spironolakton zwiększa okres połowicznego rozpadu naparstnicy i toksyczność alkaloidów naparstnicy. Może być konieczne zmniejszenie dawki podtrzymującej i wysycenia naparstnicą
- podczas podawania spironolaktonu, a pacjent powinien być dokładnie monitorowany w celu uniknięcia przedawkowania naparstnicy.
- spironolakton należy ostrożnie stosować z salicylanami, ponieważ salicylany prawdopodobnie hamują jego działanie zwiększające wydalanie jonów sodu.
- paradoksalny wzrost wydalania potasu z moczem występuje podczas jednoczesnego podawania spironolaktonu i fluorokortyzonu.

Wpływ na badania laboratoryjne:

Spironolakton może wpływać na wyniki stężenia digoksyny w surowicy. Istnieją doniesienia o zakłóceniach pomiarów stężeń kortyzolu we krwi, diagnozowania małej aktywności reniny w surowicy oraz radioimmunologicznych badań stężeń deoksykortonu, estrogenu i progesteronu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Spironolakton i jego metabolity przenikają przez barierę łożyskową. Dlatego stosowanie produktu Verospiron u kobiet w ciąży wymaga przeprowadzenia starannej analizy bilansu ryzyka dla płodu i korzyści dla kobiety.

Karmienie piersią:

Metabolit spironolaktonu, kanrenon występuje w mleku matki. Jeżeli zastosowanie leku jest uważane za konieczne należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Na początku leczenia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, przez indywidualnie określony czas. Następnie, zakres ograniczeń ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podczas stosowania zalecanej dawki są niewielkie i ustępują po odstawieniu spironolaktonu.

W czasie długotrwałego leczenia obserwuje się hiperkaliemię, odwodnienie oraz hiponatremię i kwasicę hiperchloremiczną. Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Verospiron to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, krwawienie żołądkowe, zapalenie żołądka i wymioty), letarg, bóle głowy, ospałość, zagubienie umysłowe, ataksja, gorączka, plamkowo-grudkowe lub rumieniowe wysypki skórne, pokrzywka oraz zwiększone stężenia azotu mocznikowego.

Działania niepożądane związane ze sterydopodobną strukturą spironolaktonu obejmują bolesny przerost gruczołów piersiowych, spadek libido i względną impotencje u mężczyzn, oraz nieprawidłowości menstruacyjne, brak miesiączki, krwawienie w okresie po menopauzie i bolesność piersi u kobiet. Odnotowano pojedyncze przypadki agranulocytozy i trombocytopenii u pacjentów leczonych spironolaktonem.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania spironolaktonu to: senność, splątanie oraz zaburzenia elektrolitów i płynów.

Można zastosować wymianę płynów i elektrolitów: podanie leków moczopędnych zwiększające wydalanie potasu, glukozę oraz insulinę parenteralnie, a w cięższych przypadkach dializę.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu.

Kod ATC : CO3D AO1

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-962 Warszawa
Ul. Młodowa 15

Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralokortykoidów, wśród nich aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym składnikiem. Spironolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalika nerkowego. Spironolakton powoduje wzrost ilości sodu i wody wydalanej, z zachowaniem potasu. Dzięki mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie. Zwiększone stężenie aldosteronu występuje w pierwotnym i wtórnym hiperaldosteronizmie. Stany obrzękowe związane z wtórnym hiperaldosteronizmem mogą być spowodowane zastoinową niewydolnością krążenia, marskością wątroby oraz zespołem nerczycowym. W tych stanach spironolakton zapewnia skuteczne leczenie obrzęków oraz przesieków. Spironolakton skutecznie obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi w pierwotnym hiperaldosteronizmie. Jest również skuteczny w większości przypadków nadciśnienia samoistnego.

Działając jako antagonistą aldosteronu spironolakton hamuje wymianę sodu na potas w nerkowym kanaliku dystalnym i pomaga zapobiegać spadkowi potasu. W stosunkowo dużych stężeniach spironolakton może zahamować biosyntezę aldosteronu. Teoretycznie takie działanie powinno powodować aktywność moczopędną. Jednakże nie jest prawdopodobne wystąpienie tego typu działania w stężeniach terapeutycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Spironolakton dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas podania jednocześnie z jedzeniem maksymalne stężenie leku w surowicy oraz pole pod krzywą-AUC, a w mniejszym stężenia głównych metabolitów są znacznie zwiększone w porównaniu ze stanem na czczo.

Zarówno spironolakton jak i kanrenon wiążą się w ponad 90% z białkami surowicy. Spironolakton i jego metabolity przenikają przez barierę łożyskową. Kanrenon przenika do mleka matki.

Metabolizm spironolaktonu przebiega szybko i intensywnie. Jego metabolity, kanrenon, 7- α -tio-spironolakton oraz 7- α -tio-metyl-spironolakton są czynne farmakologicznie ale mniej niż lek macierzysty. Kanrenon może być enzymatycznie przekształcony w nieczynny farmakologicznie hydrolytyczny

produkt- kanreonian. Metabolity wydalone są pierwotnie z moczem, ale również z kałem poprzez eliminację z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dootrzewnowa dawka LD50 u szczurów, myszy i królików wynosiła

Odpowiednio 790, 360, oraz 870 mg/kg masy ciała, a wewnątrzżołądkowa dla wszystkich trzech gatunków wynosiła ponad 1000 mg/kg masy ciała.

W przewlekłych badaniach toksyczności wykonanych na szczurach z działaniem proliferacyjnym w narządach endokrynych oraz wątrobie wykazano, że spironolakton jest guzogeny. W jednym z badań, w którym zastosowano odpowiednio dawki: 25, 75 i 250 razy większe niż dawka zwykle stosowana u ludzi- 2 mg/kg masy ciała, wystąpił statystycznie znamieny, zależny od dawki wzrost łagodnych gruczolaków tarczycy.

W przypadku zastosowania większych dawek (500 mg/kg masy ciała) zakres działania obejmował: hepatycytomegalię, hiperplastyczne węzły oraz raka wątrobowo-komórkowego; ten ostatni nie był statystycznie znamieny z wartością $p = 0,05$.

U szczurów, którym przez okres jednego roku podawano codziennie kanreonian potasu (ponad 20 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano związane z dawką występowanie białaczki mieloblastycznej..

W długoterminowych (2 lata) badaniach doustnej karcynogenności przeprowadzonych na szczurach obserwowano białaczkę mieloblastyczną oraz guzy wątroby, tarczycy, jąder i piersi. Kanreonian potasu nie powodował działania mutagennego w testach z zastosowaniem bakterii lub drożdży. Nie powodował również dodatniego działania mutagennego w wielu testach *in vitro* z komórkami ludzkimi po aktywacji metabolicznej. Kanrenon i kwas kanrenoinowy są głównymi metabolitami kanreonianu potasu. Również spironolakton jest metabolizowany do kanrenonu. Zwiększone występowanie białaczki obserwowano w badaniach przewlekłej toksyczności przeprowadzonych na szczurach, którym podawano spironolakton w dawkach do 500 mg/kg masy ciała/na dobę.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
Ul. Młodowa 15

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, talk, skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Al./PVC zawiera 20 tabletek. Opakowanie kartonowe zawiera 1 lub 5 blistrów (20 lub 100 tabletek)

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu do stosowania usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapeszt

Węgry

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1172

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.05.1981

10 DATA (CZĘŚCIOWEJ) ZMIANY TEKSTU CHARKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008-04-21