

2009-02-11 eg

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VEROSPIRON 50 mg kapsulki twarde

VEROSPIRON 100 mg kapsulki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera odpowiednio 50 lub 100 mg spironolaktonu (*Spironolactonum*).

Substancje pomocnicze: m.in. laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

### 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 ograniczenia 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 naporstnicy 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 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 reakcji 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 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 potasu lub inne metody oszczędzające potas są uważane za nieodpowiednie.

## 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników preparatu.

- Bezmocz, ostra niewydolność nerek, ciężkie zaburzenia czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 10 ml/min).
- Hiperkaliemia.
- Hiponatremia.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Leczenie spironolaktonem może spowodować przemijające zwiększenie stężenia 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 stężenia 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, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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 nasila ich działanie. Dlatego w przypadku konieczności zastosowania produktu Verospiron jednocześnie z tego typu lekami, 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 nasiloną hiperkaliemią.

- Spironolakton zmniejsza odpowiedź naczyniową na norepinefrynę, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych produktem Verospiron w przypadku znieczulenia miejscowego lub ogólnego.
- Wykazano, że spironolakton wydłuża okres połowicznego rozpadu naparstnicy i zwiększa toksyczność alkaloidów naparstnicy. Może być konieczne zmniejszenie dawki podtrzymującej i nasycającej naparstnicy. Podczas podawania spironolaktonu, 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.
- Paradoksalne zwiększenie wydalania potasu z moczem występuje podczas jednoczesnego podawania spironolaktonu i fluorokortyzonu.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Spironolakton może wpływać na wyniki pomiarów stężenia digoksyny w surowicy. Istnieją doniesienia o wpływie leczenia Verospironem na wyniki oznaczeń stężenia kortyzolu we krwi, rozpoznanie małej aktywności reniny w osoczu oraz wynik radioimmunologicznych badań stężeń dezoksykortonu, 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 starannej oceny stosunku korzyści dla matki do ryzyka dla płodu.

### **Karmienie piersią**

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

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

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, splątanie, ataksja, gorączka, plamkowo-grudkowe lub rumieniowe wysypki skórne, pokrzywka oraz zwiększone stężenie azotu mocznikowego.

Działania niepożądane związane ze sterydopodobną strukturą spironolaktonu obejmują bolesny przerost gruczołów piersiowych, spadek libido i względną impotencję 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 wodno-elektrolitowe.

Można zastosować wymianę płynów i elektrolitów: podanie leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu, glukozy oraz insuliny parenteralnie, a w cięższych przypadkach dializoterapia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu

**Kod ATC: CO3DAO1**

Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralo-kortykosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem.

Spirolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalika nerkowego.

Spirolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu, wody, 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 przesięków.

Spirolakton 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 zmniejszeniu stężenia 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**

Spirolakton dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas podania jednocześnie z pokarmem maksymalne stężenie leku w surowicy oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC), a w mniejszym stężenia głównych metabolitów są znacznie zwiększone w porównaniu ze stanem na czczo. Zarówno spironolakton, jaki i kanrenon wiążą się w ponad 90% z białkami surowicy. Spirolakton i jego metabolity przenikają przez barierę łożyskową. Kanrenon przenika do mleka matki.

Metabolizm spironolaktonu przebiega szybko i intensywnie. Jego metabolity, kanrenon, 7- $\alpha$ -tio-spironolakton oraz 7- $\alpha$ -tio-metyl-spironolakton są czynne farmakologicznie, ale mniej niż lek macierzysty. Kanrenon może być enzymatycznie przekształcony w nieczynny farmakologicznie hydrolityczny produkt - kanreonian. Metabolity wydalone są pierwotnie z moczem, ale również z kałem poprzez eliminację z żółcią.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dootrzewnowa dawka LD<sub>50</sub> 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. Spironolakton wykazywał działanie rakotwórcze w badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych na szczurach, a proliferację tkanek obserwowano w obrębie gruczołów wewnątrzwydzielniczych i wątroby. 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, wystąpiło statystycznie znamienne, zależne od dawki zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków tarczycy i jader. W przypadku zastosowania większych dawek (500 mg/kg masy ciała) obserwowano: hepatocytomegalię, rozrost węzłów oraz raka wątrobowo-komórkowego; częstość tego ostatniego nie była statystycznie znamienna (wartość  $p = 0,05$ ).

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, jader 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 ssaków 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.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Verospiron 50 mg**

##### Wypelnienie kapsulki

sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna

##### Twarda kapsulka zelatynowa

czesc gorna: zolcien chinolinowa E104, tytanu dwutlenek E171, zelatyna

czesc dolna: tytanu dwutlenek E171, zelatyna

#### **Verospiron 100 mg:**

##### Wypelnienie kapsulki

sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna

##### Twarda kapsulka zelatynowa

czesc gorna: zolcien pomaranczowa E110, tytanu dwutlenek E171, zelatyna

czesc dolna: zolcien pomaranczowa E110, tytanu dwutlenek E171, zolcien chinolinowa E104, zelatyna

### **6.2. Niezgodnosci farmaceutyczne**

**Nie dotyczy**

### **6.3. Okres wzaznosci**

5 lat

#### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Al zawierające 10 kapsułek.

Pudełko tekturowe zawiera 3 blistry (3x10 kapsułek) i ulotkę informacyjną.

#### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA**

#### **DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapeszt

Węgry

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

50 mg – 4884

100 mg - 4885

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO**

#### **OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

06.04.2000 r., 06.05.2005 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.02.2009