

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALDACTONE 200 mg/10 ml injekční roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Jeden ml injekčního roztoku obsahuje kalii canrenoas 20 mg (jako acidum canrenoicum). 10 ml injekčního roztoku (1 ampulka) obsahuje kalii canrenoas 200 mg (jako acidum canrenoicum).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna ampulka obsahuje 0,6 mmol (24 mg) draslíku a 1,6 mmol (37,1 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, žlutý roztok

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aldactone je indikován k léčbě:

- primárního hyperaldosteronizmu
- sekundárního hyperaldosteronizmu při těžkých chronických onemocněních jater s otoky a ascitem
- sekundárního hyperaldosteronizmu při chronických dekompenzovaných srdečních onemocněních s otoky (pokud není možné perorální podávání antagonistů aldosteronu a podávání jiných diuretik není dostatečné)

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů a výjimečně jej lze podat i dětem (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Děti mladší 1 roku: doporučená úvodní dávka kolísá v rozmezí 1-3 mg/kg tělesné hmotnosti.

V průběhu další léčby se doporučuje dávka 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Děti starší 1 roku: doporučená úvodní dávka kolísá v rozmezí 1-5 mg/kg tělesné hmotnosti. V průběhu další léčby se doporučuje dávka 1-3 mg/kg tělesné hmotnosti.

Monitorování léčby se doporučuje provádět na základě sledování hodnot kalémie a krevního tlaku.

Dospělí

Dávka musí být přizpůsobena individuálním potřebám pacienta se zřetelem na stupeň hyperaldosteronizmu. Obvyklá celková denní dávka je 200 - 400 mg (1-2 ampulky obsahující 200 mg kalium-kanrenoátu), ve výjimečných případech až 800 mg (4 ampulky).

Starší pacienti

Není zvláštní doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Obsah ampulky by měl být aplikován intravenózně minimálně po dobu 2-3 min. Při rychlé aplikaci by se mohla příležitostně vyskytnout nevolnost nebo bolest v místě vpichu. Tenké žíly nejsou pro injekci vhodné. Při vysokých dávkách nebo pro zlepšení snášenlivosti může být denní dávka rozdělena do více dávek nebo aplikována ve formě krátkodobé infuze (30 min). Přípravek Aldactone se má ředit pouze v 250 ml fyziologického roztoku.

Novorozencům, kojencům a dětem má být podána denní dávka v množství roztoku odpovídajícím jejich věku a kondici, rozdělená do tří samostatných dávek aplikovaných velmi pomalu, krátké i.v. infuze podávat v hodinových intervalech.

Podávání by mělo být omezeno na nejkratší možnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- hyperkalémie nebo hyponatrémie
- chronické selhání ledvin s hodnotami sérové koncentrace kreatininu vyššími než 170 $\mu\text{mol/l}$ a renální clearance nižší než 0,5 ml/sec (30 ml/min)
- akutním selháním ledvin a anurie
- těhotenství a kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní pozornost při léčbě přípravkem Aldactone je nutno věnovat pacientům s rizikem vzniku hyperkalémie vlivem jejich původního onemocnění jako jsou snížené renální funkce a diabetes mellitus (diabetická nefropatie). U pacientů s jaterní insuficiencí může dojít během léčby přípravkem k prohloubení jaterní encefalopatie.

V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladiny dusíkatých látek a elektrolytů v séru, zejména u nemocných s poruchou funkce ledvin. Zvýšená opatrnost je nezbytná u pacientek s poruchami menstruačního cyklu.

Dlouhodobé podávání vysokých dávek zvířatům vedlo ke zvýšení incidence neoplastických procesů (viz kapitola 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku). Z tohoto důvodu by měl být kalium-kanrenoát podáván jen ve zcela indikovaných případech a jeho podávání by mělo být omezeno na nejkratší možnou dobu.

U cirhózy jater, provázené ascitem a otoky se současnou hypokalémií, je lépe kombinovat Aldactone s jinými diuretiky, není-li dosaženo dostatečného diuretického účinku po 6 dnech léčení samotným přípravkem Aldactone.

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,1 mg sodíku je v 1 ampulce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné ampulce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Může způsobit bolest v místě vpichu nebo zánět žil.

Přípravek obsahuje kalium-kanrenoát, který je na seznamu látek zakázaných pro sportovce (doping).

Pediatrická populace

Podávání přípravku Aldactone dětem je vzhledem k možnému antiandrogennímu účinku přípravku doporučováno jen v nezbytných případech.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek může potencovat účinek jiných diuretik a antihypertenziv.

Přípravek antagonizuje účinek karbenoxolonu.

Kombinace přípravku s kaliovými a kalium šetřícími diuretiky (jako například amilorid, triamterin) nebo ACE inhibitory může vést ke vzniku hyperkalémie.

Kombinace přípravku s nesteroidními antirevmatiky, současná terapie draslíkem, draslík šetřícími diuretiky nebo ACE inhibitory může být spojena s těžkou, život ohrožující hyperkalémií. Kombinace přípravku, ACE inhibitorů a kličkových diuretik může způsobit náhlé selhání ledvin.

Kyselina acetylsalicylová, indometacin nebo inhibitory prostaglandinové syntézy mohou diuretický účinek přípravku Aldactone snižovat.

Přípravek snižuje účinek kumarinových antikoagulancií a heparinu. Při současném užití s lithiem se zvyšuje nebezpečí vzniku lithiové toxicity.

Kalium-kanrenoát může prodlužovat biologický poločas digoxinu (je proto nutné pečlivé sledování pacienta a redukce dávek digoxinu).

Kombinace s ACE inhibitory může zvyšovat koncentraci kreatininu v séru.

Přípravek Aldactone může snižovat odpověď na adrenalin a noradrenalin.

Přípravek Aldactone může interferovat při určování kortisolu Mattinglyho metodou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Kalium-kanrenoát a jeho aktivní metabolity prostupují placentární bariérou, proto je přípravek kontraindikován během těhotenství i vzhledem k jeho antiandrogennímu účinku.

Kojení

Kalium-kanrenoát a jeho aktivní metabolity prostupují do mateřského mléka, proto je přípravek kontraindikován během kojení i vzhledem k jeho antiandrogennímu účinku.

Fertilita

Reprodukční toxicita u zvířat: u potkanů byl prokázán pouze mírně zpomalený tělesný růst plodu, žádné jiné příznaky embryotoxicity, fetotoxicity nebo teratogenity prokázány nebyly.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aldactone může výrazně nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost (např. řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů).

4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy metabolismu a výživy

Nežádoucí účinky přípravku se mohou vyskytnout při hyperkalémii (zvláště při omezené funkci ledvin), při hyponatrémii (především po vydatném příjmu tekutin) nebo při reverzibilní navozené nebo zhoršené hypochloremické acidóze. Elektrolytová nerovnováha může způsobit srdeční arytmie, svalovou slabost, křeče nebo závratě. Jako u všech diuretik se může zvýšit koncentrace močoviny a kreatininu v séru, a to i u pacientů, kteří nemají selhání ledvin.

Vzácně bylo pozorováno zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru.

Cévní poruchy

Může dojít k poklesu krevního tlaku.

Endokrinní poruchy

Hirsutismus

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Změny hlasu (žen: zhrubnutí nebo prohloubení, mužů: zhrubnutí)

Změny hlasu (jak u mužů, tak i u žen) mohou být v některých případech nezvratné.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

U žen může vzniknout mastodynie, poruchy menstruačního cyklu a krvácení v menopauze, amenorea (v závislosti na dávce a délce léčby).

U mužů se může objevit gynekomastie nebo zvýšená citlivost prsních bradavek nebo obojí, neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci.

Gynekomastie může být v některých případech nezvratná.

Gastrointestinální poruchy

Mohou se také vyskytnout křeče v gastrointestinálním traktu, průjemy a zvracení.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Mohou se objevit také alergické kožní reakce (zčervenání, urtikárie, erytém nebo erupce podobné lichen planus) nebo alopecie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Ojedinelé: osteomalázie

Poruchy krve a lymfatického systému

Ojedinelé: trombocytopenie, eosinofilie u pacientů s cirhózou jater, agranulocytóza

Poruchy jater a žlučových cest

Ojedinelé: hepatotoxicita a hepatitis

Poruchy nervového systému

Ojedinele byly popsány bolesti hlavy, ospalost, letargie a ataxie.

Psychiatrické poruchy

Ve výjimečných případech i přechodná zmatenost po aplikaci dávek vyšších než jsou doporučené maximální dávky. Zmatenost vždy zmizela po přerušení léčby nebo při snížení dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní toxicita u zvířat

LD ₅₀ byla u myši:	170 mg/kg	intravenózně
	184 mg/kg	intraperitoneálně
	2009 mg/kg	per os
u potkanů:	170 mg/kg	i.v.
	179 mg/kg	i.p.
	3340 mg/kg	p.o.

Akutní toxicita u lidí

Příznaky akutní otravy jsou nespecifické - ospalost, porucha elektrolytové rovnováhy, arytmie, křeče.

Terapie

Specifické antidotum není známo, příznaky mizí zpravidla při snížení dávky nebo po vysazení léku a úpravě elektrolytů. Terapie předávkování je zaměřena především na úpravu hyperkalémie.

Nebezpečná hyperkalémie (sérový draslík je větší než 6,5 mmol/l): v nouzi je možno podat u dospělých sodík ve formě 20-40 ml 1 molárního roztoku chloridu sodného jako přídavek k nosnému roztoku; vzhledem ke krátkodobému účinku lze infuzi eventuálně opakovat. Při acidóze se doporučuje použít místo chloridu sodného 20-40 ml 1 mol roztoku hydrogenuhličitanu sodného, rovněž jako přídavek k nosnému roztoku. Také tato infuze může být opakována. Dále se doporučuje podat 20-40 mmol kalcia, například ve formě 10% roztoku glukonátu vápenatého (v pomalé i.v. infuzi).

Podání glukózy a inzulínu - dochází k proniknutí extracelulárního draslíku do buňky a tím se snižuje jeho hladina v séru. Doporučená kombinace: infuzní podání 250 ml 40% glukózy s odpovídající dávkou krátkodobě působícího inzulínu (přibližně 32 mezinárodních jednotek) pomocí žilního katetru po dobu 1 hodiny (koncentrace 1 mezinárodní jednotka krátkodobě působícího inzulínu ke 3 g glukózy).

Osmotická diuréza přesyceného roztoku manitolu vede k silnému vylučování draslíku ledvinami (doporučuje se podání 250 ml 20% roztok manitolu i.v. jako dlouhodobá infuze – rychlost infuze max. 30 kapek/min.).

Dialýza se doporučuje při klinicky výrazné intoxikaci (koncentrace sérového kalia větší než 8 mmol/l), při oligurii, anurii nebo při selhání jiných terapeutických postupů. Současně lze použít peritoneální dialýzu nebo extrakorporální hemodialýzu.

Pokud po rychlém nástupu účinné léčby hyperkalémie ještě stále není dosaženo draslíkové homeostázy, je doporučeno použít iontoměnič podporující rektální vylučování kalia (jako například sulfonová katexová pryskyřice s vysokým obsahem sodíkových iontů).

Hyponatrémie

Jednomolární roztok NaCl nebo při současné acidóze 1 molární roztok NaHCO₃ jako přídavek do nosného infuzního roztoku. Při snižování hyponatrémie je nutno postupovat obezřetně, je nutná restrikce příjmu tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kalium šetřící diuretika, ATC kód: C03D A02

Mechanismus účinku

Kalium-kanrenoát blokuje kompetitivně vazbu aldosteronu na cytoplazmatické receptory tubulárních buněk sběrného kanálku v ledvinách. Aldosteron tak nemůže indukovat syntézu a aktivaci enzymů odpovědných za aktivní sekreci draslíku do moči a zpětnou resorpci sodíku.

Kalium-kanrenoát zvyšuje vylučování sodíkových a chloridových iontů a stejně tak i v malé míře vylučování vápníku. Redukováno je vylučování draslíku a amonia a zároveň klesá acidita moči.

Kalium-kanrenoát také snižuje renální vylučování hořčiku.

Receptory pro aldosteron byly nalezeny renálně i extrarenálně (např. ve slinivce a ve střevě). Kalium-kanrenoát působí jen v přítomnosti endogenního nebo exogenního aldosteronu. Účinek může být zrušen vysokou hladinou aldosteronu. Ani produkce, ani vylučování aldosteronu není v terapeutických dávkách sníženo. Jenom v extrémně vysokých dávkách brání kalium-kanrenoát jeho biosyntéze.

Při jediném použití má kalium-kanrenoát jen nepatrné diuretické působení. Podpůrnou dávkou thiazidu nebo kličkových diuretik může být zvýšena natriuréza. Diuretické působení nastupuje v závislosti na stupni předcházejícího hyperaldosteronismu do prvních 3-6 hod. po parenterálním podání a může se udržet až 72 hod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kaliumkanrenoát (draselná sůl kyseliny kanrenoové) se používá díky své dobré rozpustnosti ve vodních médiích jako injekce.

Absorpce

Po parenterální aplikaci je v játrech rychle biotransformován na aktivní metabolit kanrenon.

Distribuce

Maximální koncentrace kanrenonu je dosažena během první hodiny. Asi 98 % kalium-kanrenoátu a kanrenonu je v plazmě vázáno na bílkoviny.

Eliminace

Biologický poločas eliminace je 5-14 hodin, u pacientů se zhoršenou funkcí jater je výrazně delší. Kalium-kanrenoát a jeho metabolity jsou pak biotransformovány v játrech a ledvinách. Močí se vyloučí velmi malé množství, hlavně jako ester kyseliny glukuronové. Pět dnů po parenterální aplikaci radioaktivně značeného kaliumkanrenoátu bylo asi 48 % vyloučeno močí a asi 14 % stolicí. Při insuficienci ledvin může být vylučování sníženo.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při studiích chronické toxicity na potkanech bylo prokázáno, že kalium-kanrenoát má kancerogenní účinky (vyšší výskyt tumorů a leukémií), a to při dávkách 100krát vyšších, než jsou běžné denní dávky u lidí. Ve více studiích mutagenity a v metabolických studiích byly identifikovány epoxidy jako další metabolity kanrenonu, které byly příčinou nádorů a leukémie u potkanů. Z toho důvodu se doporučuje omezit používání přípravku Aldactone na nejkratší možnou dobu.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan sodný, chlorid sodný, hydroxid draselný na úpravu pH, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- 1) skleněné ampulky, krabička
 - 2) skleněné ampulky, foliový blistr, krabička
- Velikost balení: 10 x 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampulka má být otevřena těsně před aplikací, aby se předešlo zkalení roztoku. Nažloutlá barva, nebo lehká opalescence roztoku neovlivní ani účinnost ani snášenlivost. Je-li však roztok v ampulce silně zkalen nebo obsahuje-li vločky, znamená to, že ampulka byla nesprávně skladována a nelze ji použít. Přípravek Aldactone nesmí být podán v injekci nebo infuzi spolu s jinými léky. Aby se předešlo případné inkompatibilitě, má být ředěn pouze v 250 ml fyziologického roztoku. Smí být podáván pouze čirý roztok, bez přítomnosti viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH, Hohenzollerndamm 150-151, 14199 Berlin, Německo

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

50/009/74-S/C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 3. 1974

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2015

10 DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2021