

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALDACTONE - AMPULE

Injekční roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: 200 mg Kalii canrenoas (jako Acidum canrenoicum) v 10 ml injekčního roztoku.

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).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Starší pacienti: není zvláštní doporučení pro dávkování.

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.

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.

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

Způsob podání

Obsah 10 ml ampule by měl být aplikován intravenózně minimálně po dobu 2 - 3 min. Při rychlé aplikaci by se příležitostně mohla 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). Aldactone se má ředit pouze ve 250 ml fyziologického roztoku nebo v 5% roztoku glukózy.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Aldactone se nesmí použít:

- při přecitlivělosti na léčivou nebo pomocné látky
- při hyperkalémii nebo hyponatrémii
- při chronickém 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).
- při akutním selhání ledvin a při anurii
- v průběhu 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

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

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 kaliumkanrenoát 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 ampule.

Škodlivý pro pacienty s dietou s omezením draslíku.

Vnitřní užití: může způsobit žaludeční nevolnost a průjem.

Po nitrožilní aplikaci může způsobit bolestivost v místě vpichu nebo zánět žil.

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.

Kaliumkanrenonat 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 Těhotenství a kojení

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

Jelikož bylo prokázáno, že kalium-kanreonát a jeho aktivní metabolity prostupují placentární bariérou a byly rovněž prokázány v mateřském mléce a vzhledem k jeho antiandrogennímu účinku, nesmí se přípravek Aldactone používat v těhotenství ani během kojení .

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

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, stejně jako může dojít k poklesu krevního tlaku.

U žen může vzniknout mastodynie nebo hirsutismus, poruchy menstruačního cyklu a krvácení v menopauze, amenorhea (v závislosti na dávce a délce léčení) a změny hlasu (zhrubnutí nebo prohloubení).

U mužů se může objevit gynekomastie nebo zvýšená citlivost prsních bradavek nebo obojí, neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci a změny hlasu (zhrubnutí).

Gynekomastie a změny hlasu (jak u mužů tak i u žen) mohou být v některých případech nezvratné.

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

Vzácně bylo pozorováno zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru.

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

Další ojedinělé nežádoucí účinky: osteomalácie, trombocytopenie, eosinofilie u pacientů s cirhózou jater, agranulocytóza, hepatotoxicita a hepatitis.

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

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 kalía větší než 8 mmol/l), při oligourii, anurii nebo při selhání jiných terapeutických postupů. Současně lze použít peritoneální dialýzu nebo extrakorporální hemodialýzu.

Po rychlém nástupu účinné léčby hyperkalémie ještě stále není dosaženo draslíkové homeostázy, je doporučeno použít iontoměnič podporující rektální vylučování kalía (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-kanreonát je kalium šetřící diuretikum, antagonist aldosteronu

ATC kód: C03D A02

Mechanismus účinku: Kalium-kanreonát 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-kanreonát 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-kanreonát také snižuje renální vylučování hořčíku.

Receptory pro aldosteron byly nalezeny renálně i extrarenálně (např. ve slinivce a ve střevě). Kalium-kanreonát 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-kanreonát jeho biosyntéze.

Při jediném použití má kalium-kanreonát jen nepatrné diuretické působení. Podpurnou dávkou tiazidem nebo kličkovými diuretiky 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

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

Po parenterální aplikaci je v játrech rychle biotransformován na aktivní metabolit kanrenon. Maximální koncentrace kanrenonu je dosažena během první hodiny. Asi 98 % kalium-kanreonátu a kanrenonu je v plazmě vázáno na bílkoviny.

Biologický poločas eliminace je 5 - 14 hodin, u pacientů se zhoršenou funkcí jater je výrazně delší. Kalium-kanreonát 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 kalium-kanreonátu 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-kanreonát 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 Aldactone na nejkratší možnou dobu.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhlíčitán sodný, chlorid sodný, hydroxid draselný pro nastavení pH, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Aldactone je možno ředit pouze ve 250 ml fyziologického roztoku nebo v 5 % roztoku glukózy. Aby se předešlo vysrážení, nesmí se míchat s ostatními roztoky.

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 velikost 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

Ampule se má otevřít těsně před aplikací, aby se předešlo zkalení roztoku. Lehká opalescence roztoku neovlivní ani účinnost ani snášenlivost. Je-li však roztok v ampuli silně zkalen nebo obsahuje-li vločky, znamená to, že ampule byla nesprávně skladována a nelze ji použít. Přípravek Aldactone nesmí být injikován nebo infundován spolu s jinými léky. Aby se předešlo případné inkompatibilitě, má být ředěn pouze v 250 ml fyziologického roztoku nebo v roztoku 5% glukózy. Smí být podáván pouze čirý roztok, bez přítomnosti viditelných částic!

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

RIEMSER Arzneimittel AG, An der Wiek 7, D-17493 Greifswald – Insel Riems, Německo

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

50 / 009 / 74 - S / C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.3.1974/29.10.2009

10 DATUM REVIZE TEXTU
25.8.2010