

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

SPIRONOLAKTON / СПИРОНОЛАКТОН, 25 mg, таблета
SPIRONOLAKTON / СПИРОНОЛАКТОН, 100 mg, таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 25 mg спиронолактон, помошни супстанции.
1 таблета содржи 100 mg спиронолактон, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- Конгестивна срцева инсуфициенција
- Хепатална цироза со асцит и едем
- Малигнен асцит
- Нефротски синдром
- Дијагноза и третман на примарен алдостеронизам

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Конгестивна срцева инсуфициенција со едем

За третман на едем, се препорачува почетна доза од 100 mg на спиронолактон, која може да се дава како поединечна или како поделени дози. Дозата може да се движи од 25 до 200 mg дневно.

Дозата на одржување треба да биде индивидуално определена.

Пациенти со тешка срцева инсуфициенција (NYHA класа III-IV)

Врз основа на рандомизирана студија за евалуација на дејството на спиронолактон (RALES) (види дел 5.1.), кај пациенти со серумски калиум $\leq 5,0$ mEq / L и серумски креатинин ≤ 2.5 mg/dl, лекувањето треба да започне со доза на спиронолактон од 25 mg еднаш на ден со истовремена употреба на стандардната терапија. На пациенти кои толерираат 25 mg еднаш на ден, може да им се зголеми дозата на 50 mg еднаш дневно, ако е клинички индицирано. На пациенти кои не толерираат 25 mg еднаш



42

на ден, може да им се намали дозата на 25 mg секој втор ден (види дел 4.4. за совет за следење на серумскиот калиум и серумскиот креатинин).

Хепатална цироза со асцит и едем

Ако уринарниот Na +/K + сооднос е поголем од 1.0, дозата на лекот е 100 mg на ден.

Ако соодносот е помал од 1.0, дозата на лекот е 200 до 400 mg на ден.

Дозата на одржување треба да биде индивидуално определена.

Малиген асцит

Почетната доза обично е 100 до 200 mg на ден. Во тешки случаи, дозата може постепено да се зголемува до 400 mg на ден. Кога едемот е под контрола, дозата на одржување треба да биде индивидуално определена.

Нефротски синдром

Вообичаената доза е 100 до 200 mg на ден. Спинолактон нема антиинфламаторно дејство, ниту делува врз основниот патолошки процес. Неговата употреба се препорачува само ако гликокортикоидите сами по себе не се доволно ефикасни.

Дијагноза и третман на примарен алдостеронизам

Спинолактон може да се употреби како почетна дијагностичка мерка за да се потврди примарен хипералдостеронизам кај пациенти кои се на нормална исхрана.

- Долг тест: Спинолактон се дава во дневна доза од 400 mg три до четири недели. Корекцијата на хипокалемија и на хипертензија го потврдува сомнежот дека се работи за дијагноза на примарен хипералдостеронизам.

- Краток тест: Спинолактон се дава во дневна доза од 400 mg во тек на четири дена. Ако нивото на серумски калиум се зголемува за време на администрација на спинолактон, но се намалува со прекинување на лекот, треба да се земе во предвид дијагноза на примарен хипералдостеронизам.

По поставувањето на дијагнозата на хипералдостеронизам со попрецизни тестирања, спинолактон може да се администрира во дози од 100 mg до 400 mg дневно, како подготовка за операција. За пациенти кои се сметаат за несоодветни за операција, спинолактон може да се употребува како долготрајна терапија на одржување во најниската ефективна доза која се утврдува индивидуално за секој пациент.

Постари пациенти

Се препорачува почеток на терапијата со употреба на најниска доза и постепено зголемување за да се постигне максимален ефект. Треба да се внимава доколу постои тешко хепатално и ренално оштетување, кое може да го смени метаболизмот и екскрецијата на лекот.

Педијатриска популација

Почетната дневна доза треба да биде 1 до 3 mg на спинолактон на килограм телесна тежина дадена во поделени дози. Дозата треба да се прилагоди врз основа на терапевтскиот одговор и толеранција (види делови 4.3 и 4.4).

Деца треба да се третираат само под надзор на специјалист педијатар. Достапни се ограничени педијатриски податоци (види делови 5.1 и 5.2).



Начин на употреба

Се препорачува употреба на Спиронолактон еднаш дневно со оброк.

4.3. Контраиндикации

Спинонолактон е контраиндициран кај возрасни и педијатриски пациенти со:

- Акутна ренална инсуфициенција, значително смалување на реналната функција, анурија;
- Адисонова болест или други состојби поврзани со хиперкалиемија;
- Хиперсензитивност на спиронолактон или на било која од помошните супстанции;
- Истовремена употреба на еплеренон или други диуретици кои штедат калиум.

Спинонолактон е контраиндициран кај педијатриски пациенти со умерено до тешко ренално нарушување.

Спинонолактон не треба да се употребува истовремено со други диуретици кои штедат калиум и супленти на калиум не треба да се даваат рутински со спиронолактон бидејќи може да биде предизвикана хиперкалиемија.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Рамнотежа на течности и електролити:

Електролитниот статус и течностите треба редовно да се следат особено кај постарите пациенти, кај оние со изразени ренални и хепатални нарушувања.

Може да дојде до појава на хиперкалиемија кај пациенти со нарушена ренална функција или при прекумерен внес на калиум и може да предизвика нарушување на срцева функција кое може да биде фатално. Во случај на појава на хиперкалиемија, треба да се прекине употребата на спиронолактон. Ако е неопходно, треба да се превземат активни мерки за намалување на серумскиот калиум до нормала (види дел 4.3.)

Кај некои пациенти со декомпензирана хетална цироза, може да се јави реверзибилна хиперхлоремична метаболна ацидоза, често во комбинација со хиперкалиемија, дури и кога реналната функција е нормална.

Истовремена употреба на спиронолактон со други диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, нестероидни антиинфламаторни лекови, ангиотензин II антагонисти, алдостерон блокатори, хепарин, нискомолекуларен хепарин или други лекови или состојби за кои е познато дека предизвикуваат хиперкалиемија, супленти на калиум, исхрана богата со калиум или заменски соли кои содржат калиум, може да доведе до тешка хиперкалиемија.

Уреа:

При терапија со спиронолактон може да се јави реверзибилно зголемување на уреа во крвта, особено кај пациенти кои имаат нарушена ренална функција.

Хиперкалиемија кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција



Појавата на хиперкалиемија може да биде фатална. Неопходно е да се следи и регулира нивото на калиум во серумот кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција кои се на терапија со спиронолактон. Треба да се избегнува употреба на други диуретици кои штедат калиум. Треба да се избегнува употреба на орални суплемементи на калиум кај пациенти со серумски калиум $> 3,5 \text{ mEq/L}$. Се препорачува следење на нивото на калиум и креатинин една недела по започнување или зголемување на дозата на спиронолактон, месечно во првите 3 месеци, потоа квартално во тек една година, а потоа на секои 6 месеци. Треба да се прекине со терапијата ако новото на серумски калиум е $> 5 \text{ mEq/L}$ или нивото на серумски креатинин е $> 4 \text{ mg/dl}$ (види дел 4.2.).

Педијатриска популација

Диуретици што штедат калиум треба да се применуваат со претпазливост кај хипертензивни педијатриски пациенти со блага бубрежна инсуфициенција, заради ризикот од хиперкалиемија. (Спиронолактон е контраиндициран за употреба кај педијатриски пациенти со умерено или тешко ренално нарушување; видете дел 4.3).

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Истовремена употреба на спиронолактон со лекови за кои е познато дека предизвикуваат хиперкалиемија, може да резултира со тешка хиперкалиемија. Покрај тоа, истовремената употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) со спиронолактон може да резултира со клинички релевантна хиперкалиемија.

Забележано е дека спиронолактон може да ја зголеми концентрацијата на дигоксин во серумот и може да влијае на одредени анализи за мерење на нивото на дигоксин во серумот. Кај пациенти кои примаат дигоксин и спиронолактон, треба да се следи одговорот на пациентите на дигоксин и на други начини освен преку мерење на концентрацијата на дигоксин во серумот. Ова не е потребно доколку е докажано дека спиронолактон не делува на анализата која се користи. Ако се покаже дека е потребно да се прилагоди дозата на дигоксин, пациентите треба да бидат внимателно следени за да се воочи зголемен или намален ефект на дигоксин.

Се јавува потенцирање на ефектот на антихипертензивните лекови и нивната доза можеби ќе треба да се намали, кога се додава спиронолактон кон терапијата. АКЕ инхибиторите го намалуваат создавањето на алдостерон, и не треба рутински да се употребуваат во терапија заедно со спиронолактон, особено кај пациенти со сериозно ренално оштетување.

Карбеноксолон може да предизвика ретенција на натриум и на тој начин да се намалува ефикасноста на спиронолактон. Треба да се избегнува нивната истовремена употреба.

Нестероидните антиинфламаторни лекови, како ацетилсалицилна киселина, индометацин и мефенаминска киселина, може да го намалат натриуретичкиот ефект на диуретиците заради инхибиција на интратеналната синтеза на простагландини и се покажало дека го намалуваат диуретичниот ефект на спиронолактон.



Спиринолактон го намалува васкуларниот одговор на норадреналин. Треба да се внимава кај пациенти подложени на локална или општа анестезија, а кои се третирани со спинолактон.

При флуориметриски анализи, спинолактон може да интерферира со проценката на соединенија кои имаат слични флуоресцентни карактеристики.

Спиринолактон може да го продолжи полуживотот на дигоксин.

Спиринолактон го забрзува метаболизмот на антипирин.

Спиринолактон можат да интерферира со анализи за одредување на плазматските концентрации на дигоксин.

Спиринолактон се врзува за андрогенскиот рецептор и може да го зголеми нивото на простата специфичниот антиген (ПСА) кај пациенти со карцином на простата третирани со абиратерон. Не се препорачува употреба со абиратерон.

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Бременост

Спиринолактон или неговите метаболити може да ја преминат плацентарната бариера. При употреба на спинолактон, забележана е феминизација кај машки фетуси на стаорци. При употребата на спинолактон кај бремени жени, треба да се процени предвидената корист во однос на можните опасности по мајката и фетусот.

Доене

Метаболити на спинолактон се детектирани во мајчиното млеко. Ако употребата на спинолактон не може да се избегне, треба да се најде алтернативен метод на хранење на доенчето.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Кај некои пациенти може да се јават сомноленција и вртоглавица. Потребна е претпазливост при возење или ракување со машини додека не се утврди одговорот на иницијалната терапија.

4.8. Несакани дејства

При употреба на спинолактон, може да се јави гинекомастија. Ова, се чини дека е поврзано и со дозата и со времетраењето на терапијата и вообичаено е реверзибилно по прекинување на употребата на лекот. Во ретки случаи зголемувањето на градите може да перзистира.

Следниве несакани дејства биле пријавени при употреба на спинолактон:

Класификација по органски системи	Многу чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Помалку чести (≥1/1000)	Ретки (≥1/10 000 до <1/1000)	Многу ретки (<1/10 000)	Непозната фреквенција (не може да се процени)
-----------------------------------	---------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------------	-------------------------	---

			до <1/100)			се процени од достапните податоци)
Бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вклучувајќи цисти и полипи)			Бенигна неоплазма на дојка (кај мажи)			
Нарушувања на крвта и лимфниот систем						Агранулоцитоза, Леукопенија, Тромбоцитопенија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хиперкалемија		Електролитен дисбаланс			
Психијатриски нарушувања		Состојба на конфузија				Нарушување на либидото
Нарушувања на нервиот систем		Вртоглавица				
Гастро-интестинални нарушувања		Гадење				Гастроинтестинални нарушувања
Хепатобилијарни и нарушувања			Нарушена хепатална функција			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Пруритус, Исип	Уртикарија			Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, Реакција на на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), Алергија, Хипертрихоза, Емфизем
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските		Мускулни спазми				
Ренални и уринарни нарушувања		Акутна ренална инсуфициенција				
Нарушувања на		Гинекомастија	Менструални			



репродуктивниот систем и дојките		, Болка во градите (кај мажи) ^a	пореметувања, Болка во градите (кај жени) ^b			
Општи нарушувања и состојби на местото на примена		Слабост				

Кратенки: CDS (англиски: Core Data Sheet) = Лист со основни податоци; F (англиски: female) = женски; LLT (англиски: lower level term) = термин на пониско ниво; M (англиски: male) = машки; PT (англиски: preferred term) = префериран термин; WHO-ART (англиски: World Health Organization Adverse Drug Reaction Terminology) = Терминологија на несакани реакции Светска Здравствена Организација.

^a Терминот болка во градите е изведен од CDS и фреквенцијата е изведена од WHO-ART терминот Болка во градите (M); Сепак, машката болка во градите е LLT.

^b Болка во градите е PT од CDS, а фреквенцијата е изведена од WHO-ART терминот Болка во градите (F).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Акутно предозирање може да се манифестира со поспаност, ментална конфузија, гадење, повраќање, вртоглавица или дијареа. Може да се јави хипонатремија или хиперкалемија, но овие ефекти веројатно не се поврзан со акутното предозирање. Симптомите на хиперкалемија може да се манифестираат како парестезија, слабост, флакцидна парализа или мускулен спазам и може да биде тешко да се разликуваат клинички од хипокалемија. Електрокардиографските промени се првите конкретни знаци на нарушување на калиумот. Не постои специфичен антидот. Подобрување може да се очекува по повлекување на лекот. Може да бидат индицирани и општи супортивни мерки кои вклучуваат замена на течности и електролити. Во случај на хиперкалемија, потребно е намалување на внесот на калиум, администрирање на диуретици кои ја помагаат екскрецијата на калиум, интравенска глукоза со инсулин или орални јоно-изменувачки смоли.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: диуретици кои штедаат калиум, антагонисти на алдостерон



АТС код: C03DA01

Механизам на дејство

Спиринолактон е компетитивен антагонист на алдостерон, го зголемува излучувањето на натриум, а го намалува излучувањето на калиум во дисталните бубрежни тубули. Има постепено и продолжено дејство.

Клиничка ефикасност и безбедност

Тешка срцева инсуфициенција

Рандомизираната студија за евалуација на дејството на спинолактон (RALES) е мултинационална, двојно-слепа студија, во која биле вклучени 1663 пациенти со ејекциона фракција $\leq 35\%$, со историја на класа IV срцева слабост (NYHA), во тек на 6 месеци и класа III-IV срцева слабост во периодот на рандомизација. Сите пациенти земале диуретик на Хенлеовата петелка, 97% земале АКЕ инхибитор и 78% биле на дигоксин (во времето кога оваа студија била спроведувана, бета блокаторите не се користеле многу за лекување на срцева слабост и само 15% биле лекувани со бета блокатори). Од студијата биле исклучени пациенти со серумски креатинин >2.5 mg/dL или со неодамнешно зголемување од 25%, или со серумскиот калиум >5.0 mEq/L. Пациентите биле рандомизирани 1:1, да примаат спинолактон 25 mg перорално еднаш на ден или соодветно плацебо. На пациентите кои ја толерирале дозата од 25 mg еднаш на ден, доколку било клинички индицирано, дозата им била зголемена на 50 mg еднаш на ден. На пациентите кои не ја толерирале дозата од 25 mg еднаш на ден, дозата им била намалена на 25 mg секој втор ден. Примарната цел на студијата било времето на смртност предизвикана од сите причини. Студијата била завршена рано, по просечно време на следење од 24 месеци, поради значително смалување на смртноста, детектирана во планираната привремена анализа. Спиринолактонот го намалил ризикот од смрт за 30% во споредба со плацебо ($p < 0.001$; 95% интервал на доверба 18% до 40%). Спиринолактонот, исто така, значително го намалил ризикот од срцева смрт, првенствено за ненадејна смрт и смрт предизвикана од прогресивна срцева слабост, како и ризикот од хоспитализација поради срцеви причини. Промените во NYHA класата биле поповолни со спинолактон. Гинекомастија или градна болка биле пријавени кај 10% од мажите кои биле третирани со спинолактон, во споредба со 1% од мажите во плацебо групата ($p < 0.001$). Инциденцата на сериозна хиперкалемија била ниска и во двете групи на пациенти.

Педијатриска популација

Постои недостиг на суштински информации од клиничките студии за спинолактон кај деца. Ова е резултат на неколку фактори: неколку студии што се изведени кај педијатриската популација, употребата на спинолактон во комбинација со други лекови, малиот број на евалуирани пациенти во секоја студија и различните проучувани индикации. Препораките за дозирање за педијатриските пациенти се засноваат на клиничко искуство и документираните случаи во научната литература.

5.2. Фармакокинетски својства

Спиринолактон добро се апсорбира по перорална употреба и главно се метаболизира во активни метаболити: метаболити кои содржат сулфур (80%)



По администрација на 100 mg спиронолактон дневно во тек 15 дена кај здрави доброволци кои не гладувале, времето да се достигне максималната концентрација во плазмата (T_{max}) е 2.6 час, максималната концентрација во плазмата (C_{max}) е 80 ng/ml и полуживот на елиминација ($t_{1/2}$) на спиронолактон е околу 1.4 часа. За метаболитите 7-алфа (тиометил) спиронолактон и канренон метаболитите, T_{max} е 3.2 часа и 4.3 часа, C_{max} е 391 ng/ml и 181 ng/ml, и $t_{1/2}$ е 13.8 часа и 16.5 часа, соодветно.

Педијатриска популација

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Се покажало дека спиронолактон предизвикува тумори кај стаорци, кога се администрира во високи дози во текот на долг временски период. Значењето на овие наоди, во однос на клиничката употреба не е јасно. Сепак, долготрајната употреба на спиронолактон кај млади пациенти бара внимателно разгледување на придобивките и потенцијалната опасност. Спиронолактон или неговите метаболити може да ја преминат плацентарната бариера. При употреба на спиронолактон, забележана е феминизација кај машки фетуси на стаорци. При употребата на спиронолактон кај бремени жени, треба да се процени очекуваната корист во однос на можните опасности по мајката и фетусот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

6.2. Инкомпатибилност

6.3. Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!



6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 40 таблети од 25 mg во блистер пакување.

Кутија со 30 таблети од 100 mg во блистер пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Кутија со 40 таблети од 25 mg; 15-6670/14

Кутија со 30 таблети од 100 mg; 15-6671/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на I-во одобрение: 31.01.2005

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2023

