

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ (INN)

SPIRONOLAKTON/СПИРОНОЛАКТОН 25 mg
SPIRONOLAKTON/СПИРОНОЛАКТОН 100mg
таблета
INN: spironolaktolum

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи: 25mg спиронолактон.

1 таблета содржи: 100 mg спиронолактон.

Помошна супстанца: лактоза, монохидрат.

(За листа на сите помошни супстанции види дел 6.1.)

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Таблета.

Spironolaktон/Спиронолактон 25 mg таблети: округли, биконвексни таблети, со бела до скоро бела боја, со разделна линија на едната страна, со мирис на ментол.

Spironolaktон/Спиронолактон 100 mg таблети: округли, биконвексни таблети, со бела до скоро бела боја, со мирис на ментол..

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- Конгестивна срцева инсуфициенција,
- Цироза на црниот дроб со едем и асцит
- Асцит кај малигни болести
- Нефротски синдром;
- Дијагностикаа и лекување на примарен алдостеронизам .

Децата треба да се лекуват само под строга контрола на педијатар. Постојат малобројни податоци за примена на лекот во педијатријата (види дел 5.1 и 5.2).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Перорална употреба.

Се препорачува употреба на спиронолактон таблета еднаш дневно со оброк.

Возрасни лица

Конгестивна срцева инсуфициенција со едеми



За лекување на едеми се препорачува почетна доза од 100 mg спиронолактон како една доза или во поделени дози, но дозите можат да бидат во опсег од 25mg до 200mg дневно. Дозата на одржување се одредува индивидуално.

Сериозна срцева инсуфициенција (NYHA Класа III-IV)

Врз основа на рандомизирана студија со спиронолактон (RALES: види истотака дел 5.1) кај пациенти со ниво на калиум во серумот $\leq 5,0$ mEq/L и ниво на 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. Кај пациенти кои добро поднесуваат примена на 25 mg еднаш на ден, дозата може да им се зголеми на 50 mg еднаш дневно, доколку е потребно. Доколку пациентите на ја поднесуваат добро примената на 25 mg еднаш на ден, може да им се редуцира дозата на 25 mg секој втор ден. Да се види дел 4.4. **Посебно предупредување и мерки на претпазливост при употребата на лекот за совет за следење на серумски концентрации на калиум и креатинин.**

Цироза на црниот дроб со асцит и едем

Ако односот Na^+/K^+ во урината е $>1,0$, дозата на лекот е 100 mg на ден. Ако односот Na^+/K^+ во урината е $< 1,0$ дозата на лекот е 200-400 mg на ден. Дозата на одржување лекарот ќе ја одреди индивидуално.

Асцит кај малигни заболувања

Вообичаена почетната доза обично е 100-200 mg на ден додека во тешки случаи, дозата на лекот може постепено да се зголемува до 400 mg на ден. Кога е воспоставена контрола на едемот, дозата на одржување лекарот индивидуално ќе ја одреди.

Нефротски синдром:

Вообичаената доза е 100-200 mg на ден. **Spiroolakton/Спиронолактон** нема антиинфламаторно дејство, ниту делува врз основните патолошки процеси. Неговата употреба се препорачува само ако гликокортикоидите сами по себе не се доволно ефикасни.

Дијагноза и третман на примарен алдостеронизам

Spiroolakton/Спиронолактон може да се воведи како иницијално дијагностичко средство за да се потврди примарен алдостеронизам кај пациенти кои се на нормална исхрана.

- Долг тест: лекот се дава во дневни дози од 400 mg три до четири недели. Корекцијата на хипокалемија и хипертензија го потврдува сомнежот дека се работи за дијагноза на примарен алдостеронизам.

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

Кога ќе се постави дијагноза со примена на попрецизни процедури, лекот може да се дава во дози од 100-400 mg како подготовка за операција. За пациенти кои се сметаат за



несоодветни за оперативен зафат, спиронолактон може да се употребува во терапија на одржување со најмала ефективна доза која лекарот ја одредува индивидуално.

Постари пациенти

Се препорачува примена на најниска доза на почетокот на терапијата, со постепено зголемување на дозата која е потребна за постигнување на максимален ефект.

Внимателност е потребна доколку постои тешко оштетување на црниот дроб или бубрезите, бидејќи тоа може да го промени метаболизмот и излучувањето на лекот.

Педијатриска популација

Иницијална доза треба да биде 1-3mg/kg телесна маса дневно, поделена во повеќе поединечни дози. Дозирањето се подесува на основа на терапевтскиот одговор и подносливост. (види дел 4.3 и 4.4) Децата треба да се лекуваат само под строга контрола на педијатар. Постојат малобројни податоци за примена на лекот во педијатријата (види дел 5.1 и 5.2).

4.3. Контраиндикации

Spiroolaktон/Спиронолактон е контраиндициран кај возрасни и деца во следните случаи:

- акутна бубрежна инсуфициенција, значително смалување на бубрежната функција, анурија;
- Адисонова болест;
- хиперкалиемија;
- преосетливост на лекот или на било која состојка од таблетите (види дел 6.1)
- истовремена употреба на лекот еплеренон или други диуретици кои штедат калиум.

Spiroolaktон/Спиронолактон контраиндициран кај деца со умерено до тешко оштетување на бубрежната функција.

Spiroolaktон/Спиронолактон таблетите не смеат да се употребуваат истовремено со други диуретици кои штедат калиум, а суплементацијата на калиум не треба да се дава рутински додека трае терапијата со спиронолактон бидејќи може да дојде до хиперкалиемија.

4.4. Посебно предупредување и мерки на претпазливост при употребата на лекот **Дисбаланс на течности и електролити**

Статусот на течности и електролити треба редовно да се следи, особено кај постари лица кај кои постои значајно оштетување на функцијата на бубрезите или црниот дроб.

Хиперкалиемијата може да се јави кај пациенти со оштетување на бубрежната функција или прекумерен внес на калиум, која може да доведе до тешки срцеви нарушувања кои можат да завршат со смртен исход. Кога ќе се појави хиперкалиемија треба да се прекине со земање на спиронолактон и ако е неопходно да се применат активни мерки за да се намали нивото на калиум во серумот на нормални вредности (види дел 4.3).

Реверзибилна хиперхлоремичка ацидоза, обично здружена со хиперкалиемија се јавува кај пациенти со декомпензирана цироза на црн дроб, дури и во присуство на нормална бубрежна функција.



Истовремена примена на спиронолактон со други диуретици кои штедат калиум, АСЕ инхибитори, НСАИЛ, ангиотензин II антагонисти, блокатори на алдостерон, хепарин, нискомолекуларен хепарин, суплементи на калиум или соли кои содржат калиум, исхрана богата со калиум може да доведе до настанување на тешка хиперкалиемија.

Уреа

Реверзибилното зголемување на уреата во крвта особено се јавувало при примена на лекот кај пациенти со намалена бубрежна функција.

Хиперкалиемија кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција

Хиперкалиемија може да доведе до смртен исход. Неопходно е редовна контрола на 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 суплементи на калиум кај пациенти кај кои нивото на калиум е $> 3,5 \text{ mmol / L}$. Се препорачува следење на нивото на калиум и креатинин: еднаш неделно при воведување на спиронолактон во терапијата или зголемување на дозата, еднаш месечно во првите 3 месеци, потоа на секои три месеци во текот на една година, и на крај на секои 6 месеци. Треба да се прекине со терапијата ако новото на калиум е $> 5 \text{ mmol / L}$ или вредноста на креатинин е $> 4 \text{ mg/dl}$ (види дел 4.2.).

Лактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактаза, Ларр лактаза недостаток или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Педијатриска популација

Неопходно е внимание при примена на диуретици кои штедат калиум кај педијатриски пациенти со блага бубрежна инсуфициенција поради ризик од настанување на хиперкалиемија. Спиронолактон е контраиндициран кај деца со умерено до тешко оштетување на бубрежната функција. (види дел 4.3)

4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Истовремена примена на лекови за кои се знае дека предизвикуваат хиперкалиемија со спиронолактон може да доведе до тешка хиперкалиемија. Исто така истовремена примена на триметоприм/сулфаметоксазол (co-trimoxazol) со спиронолактон може да доведе до клинички значајни хиперкалиемии.

Спиронолактон може да ја зголеми концентрацијата на дигоксин во серумот и да влијае на анализата за мерење на дигоксин во серумот. Поради ова, при истовремена терапија е неопходно да се ускладат дозите на овие два лека, а покрај мерење на концентрацијата на дигоксин во серумот да се користат и други начини за пратење на одговорот на пациентите на дигоксин освен доколку е покажано дека анализата на дигоксин не е под влијание на терапијата со спиронолактон. Ако се покаже неопходно прилагодување на дозата на дигоксин, пациентите треба внимателно да се следат поради докажување на зголеменото или намаленото дејство на дигоксин.

Спиронолактон го потенцира дејството на антихипертензивните лекови, така да при примена на спиронолактон може да биде неопходно намалување на нивната доза.



Со оглед дека ACE инхибиторите ја намалуваат продукцијата на алдостерон не би требало да се применува рутински во терапија заедно со спиронолактон, особено кај пациенти со изразено оштетување на бубрезите.

Карбеноксолон може да предизвика ретенција на натриум и така да ја намали ефикасноста на спиронолактон. Затоа треба да се избегнува истовремена примена на овие два лека. NSAID како што се аспирин, индометацин и мефенаминска киселина можат да го намалат натриуретичкиот ефект на диуретикот поради инхибиција на интратренилна синтеза на простагландини. Исто така покажано е дека го намалуваат диуретското дејство на спиронолактон.

Спиронолактон го намалува васкуларниот одговор на норадреналин.

Се советува внимание при подложување на пациентот на регионална или општа анестезија, а се лекува со спиронолактон.

Во флуориметриски анализи спиронолактон може да интерферира со одредување на оние производи кои имаат слични карактеристики на флуоресценција.

Спиронолактон го продолжува полувремето на елиминација на дигоксин.

Спиронолактон го забрзува метаболизмот на антипирин.

Спиронолактон може да влијае на тестовите за одредување на концентрација на дигоксин во плазмата.

4.6 Употреба во периодот на бременост и доене

Бременост

Спиронолактон или неговите метаболити можат да поминат низ плаценталната бариера. Со спиронолактон приметена е феминизација на машкиот фетус на стаорци. Употребата на спиронолактон кај бремени бара процена на односот потенцијална корист и штета по мајката и фетусот.

Доене

Метаболитите на спиронолактон се детектирани во мајчиното млеко. Ако е неопходна примената на спиронолактон, треба да се започне алтернативен начин на исхрана на доенчето.

4.7 Влијанието на психофизичките способности при управувањето со моторно возило и ракувањето со машини

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

4.8 Несакани дејства

Гинекомастија може да се развие во тек на примена на спиронолактон. Изгледа дека развојот на гинекомастија е во врска со дозата и траењето на терапијата и обично е реверзибилна кога ќе се прекине со земање на лекот. Во ретки случаи може да перзистира мало зголемување на градите.

Следните несакани дејства се јавуваат при употреба на спиронолактон:

Малигни и бенигни неоплазми и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи): бенигни тумори на дојките.

Нарушувања на ниво на крв и лимфен систем: леукопенија (вклучувајќи агранулоцитоза), тромбоцитопенија



Нарушување на метаболизам и исхрана: нарушување на електролити, хиперкалемија

Психијатриски нарушувања: промени на либидо, конфузија

Нарушување на нервен систем: зашеметеност

Гастроинтестинални нарушувања: гастроинтестинални пречки, мачнина

Хепатобилијарни нарушувања: нарушување на функција на црн дроб

Нарушување на ниво на кожа и поткожно ткиво: Stevens-Johnson синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), исип на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), алопесија, хипертрихоза, чешање, исип, уртикарија, пемфигоид.

Нарушување на мускулно-скелетно, врзивно и коскено ткиво: грчеви во нозете

Нарушување на ниво на бубрезите и уринарниот систем: акутна бубрежна инсуфициенција

Нарушување на репродуктивниот систем и на ниво на дојки: менструални нарушувања, болка во пределот на дојките

Општи нарушувања и реакции на местото на примена: слабост

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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, зашеметеност, мачнина, повраќање, дијареа. Хипонатремија и хиперкалемија можат да се јават но е малку веројатно дека се во врска со акутно предозирање.

Хиперкалемијата се манифестира со парестезија, слабост, флакцидна парализа или мускулен спазам. Овие симптоми некогаш е тешко да се разликуваат од симптомите на хипокалемија. ЕКГ промените се најрани специфични знаци на нарушување на ниво на серумски калиум.

Нема специфичен антидот. Подобрување може да се очекува после укинување на лекот. Општите супортивни мерки вклучувајќи надоместување на течности и електролити може да бидат индицирани.

Во случај на хиперкалиемија веднаш да се прекине терапијата, да се намали внесот на калиум, и да се додадат диуретици кои ја помагаат екскрецијата на калиум, да се даде инфузија гликоза со инсулин или еден од постоечките препарати орални јонски изменувачи.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски податоци

Фармакотерапевтска група : ДИУРЕТИЦИ

диуретици кои штедат 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 ренални тубулуси. Има растечко и продолжено дејство.

Тешка срцева инсуфициенција

Рандомизираната студија за евалуација на дејството на Aldactone - spironolakton (RALES студија) е мултицентрична, двојно-слепа студија во која биле вклучени 1663 пациенти со ејекциона фракција 35%, класа IV срцева инсуфициенција (NYHA) во тек на 6 месеци и класа инсуфициенција III-IV во периодот на рандомизација. 97% од пациентите земале ACE инхибитори, а 78% дигоксин (во време на спроведување на студиите β блокаторите не биле во широка употреба за лекување на срцева инсуфициенција, и само 15% е лекувано со β блокатори). Од студијата се исклучени пациенти чии што серумски креатинин бил $>2,5$ mg/dL или со неодамнешно зголемување од 25%, како и пациенти со ниво на калиум $> 5,0$ mmol/l.

Пациентите биле рандомизирани 1:1 да примаат плацебо или спиринолактон во доза од 25 mg орално, еднаш на ден. На пациентите кои ја толерирале дозата од 25 mg еднаш на ден, доколку било потребно, 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 редуцирана на 25 mg секој втор ден. Примарната цел на студијата била смалување на севкупната смртност. Студијата била завршена порано, по пратење од 24 месеци, поради значително смалување на смртноста. Спиринолактон го намалил ризикот од смртност за 30% во споредба со плацебо ($p < 0,001$; 95% CI 18% до 40%). Спиринолактонот, исто така, го намалил ризикот од срцева смрт, ненадејна смрт како и смртност од прогресивна срцева слабост, како и ризик од хоспитализација поради срцеви причини. Промените во NYHA класата биле поповолни со спиринолактон.

Гинекомастија или болка во градите се јавуваат кај 10% од мажите кои биле лекувани со спиринолактон, во споредба со 1% од мажите кои примале плацебо ($p < 0,001$). Инциденцата на тешка хиперкалемија била ниска во двете групи на пациенти.

Педијатриска популација

Постои недостаток на информации за применена спиринолактон кај деца во клиничките студии. Настанува како резултат на повеќе фактори: мал број на студии спроведени кај деца, примена на спиринолактон во комбинација со други лекови, мал број на пациенти во сите студии и со различни индикации. Препорачаните дози кај деца се на основа на клиничко искуство и студии од случаи документирани во научна литература.

5.2. Фармакокинетички податоци

Спиринолактон добро се апсорбира по орална употреба. Брзо се метаболизира во активни метаболити: сулфур-тиометилспиролактон (80%) и дел до канренон (20%). Иако полувремето на елиминација на самиот спиринолактон во плазмата е кратко (околу 1,3 часа), полувремето на елиминацијата на активните метаболити е значително подолго (2,8 до 11,2 часа).

Елиминација на метаболитите примарно се врши по пат на урина, а секундарно по пат на билијарна екскреција на фецесот.

После примената на 100 mg спиринолактон дневно 15 дена кај здрави доброволци (кои не гладувале), времето за постигнување на максимална концентрација во



плазмата (t_{max}), максимална концентрација (c_{max}) и полувремето на елиминација ($t_{1/2}$) биле 2,6 h, 80 ng/mL, и околу 1,4 h.

За 7 алфа (тиометил) спиронолактон и канренон метаболитите вредностите на t_{max} биле 3,2 h и 4,3h, c_{max} 391ng/ml и 181ng/ml, $t_{1/2}$ 13,8h и 16,5h.

Бубрежното дејство на една доза спиронолактон достигнува свој врв после 7 часа и активноста трае најмалку 24 часа.

Педијатриска популација

Нема достапни фармакокинетички податоци за примена на лекот во педијатриската популација. Препорачаните дози кај деца се на основа на клиничко искуство и студии на случаи документирани за научна литература.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Канцерогеност: Спинонолактон предизвикува тумори кај стаорци, кога се употребуваат високи дози во текот на долг временски период. Значењето на овие наоди во однос на клиничката примена не е јасна. Долготрајната примена на спиронолактон кај млади лица бара внимателна процена на односот евентуална корист и ризик од употребата на лекот. Спинонолактон или неговите метаболити можат да ја поминат плаценталната бариера. При употреба на спиронолактон приметена е феминизација на машки фетус на стаорци. Употребата на спиронолактон кај бремени бара процена на односот на потенцијална корист и штета по мајката и фетусот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на помошни супстанции

лактоза, монохидрат; пченкарен скроб; повидон (K25); арома пеперминт 76175-51; магнезиум стеарат.

6.2. Инкопатибилност

Не е применлива.

6.3. Рок на употреба

Spironolakton/Спиронолактон 25mg: 3 години.

Spironolakton/Спиронолактон 100 mg: 4 години.

6.4. Посебни мерки на претпазливост при чувањето

Да се чува во оригинално пакување, поради заштита од светлост и влага. Лекот не бара посебни температурни услови на чување.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

Spironolakton/Спиронолактон 25mg : 4 блистери од Алуминиум/PVC-PVC по 10 таблети (40 таблети) во кутија.

Spironolakton/Спиронолактон 25mg : 3 блистери од Алуминиум/PVC-PVC по 10 таблети (30 таблети) во кутија.

Spironolakton/Спиронолактон 100mg: 3 блистери од Алуминиум/PVC-PVC по 10 таблети (30 таблети) во кутија.



6.6. Посебни мерки на претпазливост при одложување на материјалите кои треба да се фрлат после употребата на лекот

Неупотребениот лек се уништува во склад со важечките прописи.

7.НОСИТЕЛ НА ДОЗВОЛАТА

Галеника а.д Претставништво Скопје ,Бул.Кочо Рацин 14 ,1000 Скопје

8.БРОЈ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

9.ДАТУМ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

10.ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2018 година

