

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ismian, 25 mg, tabletki powlekane  
Ismian, 50 mg, tabletki powlekane  
Ismian, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ismian, 25 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg spironolaktonu.  
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 75 mg laktozy  
jednowodnej.

Ismian, 50 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg spironolaktonu.  
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 150 mg laktozy  
jednowodnej.

Ismian, 100 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg spironolaktonu.  
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 300 mg laktozy  
jednowodnej.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Ismian, 25 mg, tabletki powlekane:  
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 8,1 mm  
z nadrukiem „AD” po jednej stronie.

Ismian, 50 mg, tabletki powlekane:  
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10,1 mm,  
z nadrukiem „AE” po jednej stronie.

Ismian, 100 mg, tabletki powlekane:  
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 11,2 mm,  
z nadrukiem „AF” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Obrzęki związane z zastoinową niewydolnością serca
- Ciężka niewydolność serca (NYHA III-IV)
- Jako środek wspomagający w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego
- Zespół nerczycowy

- Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękami
- Diagnostyka i leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego (zespół Conna)

Dzieci powinny być leczone wyłącznie pod kontrolą lekarza pediatry. Dane dotyczące stosowania w pediatrii są ograniczone (patrz punkt 5.1 i 5.2).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Dawka powinna być ustalana indywidualnie w zależności od stanu pacjenta oraz wymaganego poziomu diurezy. Dawka do 100 mg na dobę może być podawana jednorazowo lub w dawkach podzielonych.

#### *Obrzęk związany z zastoinową niewydolnością serca*

W leczeniu obrzęków zaleca się dawkę początkową spironolaktonu wynoszącą 100 mg, podawaną jednorazowo lub w dawkach podzielonych; dawka początkowa może jednak wahać się od 25 do 200 mg na dobę. Dawka podtrzymująca należy ustalić indywidualnie.

#### *Ciężka niewydolność serca (klasa NYHA III-IV)*

Leczenie w skojarzeniu z terapią standardową należy rozpoczynać od dawki 25 mg spironolaktonu raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi  $\leq 5,0$  mEq/l, a stężenie kreatyniny w surowicy wynosi  $\leq 2,5$  mg/dl (221  $\mu$ mol/l). U pacjentów, którzy tolerują dawkę 25 mg raz na dobę, można zwiększyć dawkę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to wskazane klinicznie. U pacjentów, którzy nie tolerują 25 mg raz na dobę można zmniejszyć dawkę do 25 mg co drugi dzień. W celu uzyskania informacji dotyczących kontrolowania stężenia potasu i kreatyniny w surowicy - patrz punkt 4.4

#### *Oporne nadciśnienie tętnicze*

Dawka początkowa spironolaktonu powinna wynosić 25 mg na dobę, jednorazowo; należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę i stopniowo zwiększać ją do dawki 100 mg na dobę lub większej.

#### *Zespół nerczycowy*

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 100-200/dobę. Spironolakton nie wykazuje działania przeciwzapalnego oraz nie wpływa na podstawowy proces chorobowy. Jest zalecany tylko wtedy, gdy monoterapia glikokortykosteroidami jest nieskuteczna.

#### *Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękami*

Dawka początkowa wynosi 100-200 mg na dobę, w oparciu o stosunek Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Jeśli odpowiedź na dawkę spironolaktonu 200 mg w ciągu pierwszych dwóch tygodni nie jest wystarczająca dodawany jest furosemid, a w razie konieczności dawka spironolaktonu jest stopniowo zwiększana do 400 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą należy ustalać indywidualnie.

#### *Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu*

Przy podejrzeniu hiperaldosteronizmu pierwotnego, spironolakton podawany jest w dawce 100 - 150 mg lub do 400 mg na dobę. Gwałtowne wystąpienie silnego działania moczopędnego i przeciwnadciśnieniowego stanowi wyraźny objaw podwyższonej produkcji aldosteronu. W takim przypadku podaje się 100 - 150 mg na dobę przez 3 - 5 tygodni przed zabiegiem. Jeśli zabieg chirurgiczny nie jest przewidziany, taka dawka jest często wystarczająca do utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi i stężenia potasu. W wyjątkowych przypadkach konieczne są większe dawki, jednakże należy ustalić najmniejszą możliwą dawkę.

### Dzieci i młodzież

Początkowa dawka dobową spironolaktonu powinna wynosić 1-3 mg/kg mc. w dawkach podzielonych. Dawkowanie należy dostosować na podstawie odpowiedzi i tolerancji (patrz punkt 4.3 i 4.4). Tabletkę może być rozdrobniona lub rozgnieciona, a następnie rozpuszczona w wodzie, co ułatwia przyjęcie.

Dzieci powinny być leczone wyłącznie pod kontrolą lekarza pediatry. Dane dotyczące stosowania w pediatrii są ograniczone (patrz punkt 5.1 i 5.2).

### Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od możliwie najmniejszej dawki, a następnie stopniowe zwiększanie do uzyskania optymalnego działania. Należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.

### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem. Dawki dobowe większe niż 100 mg należy podawać w kilku dawkach podzielonych.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną/substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), ostra lub postępująca choroba nerek (z towarzyszącym bezmoczem lub bez)
- Hiponatremia
- Hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy > 5,0 mmol/l) stwierdzona wyjściowo
- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (w tym eplerenonu), suplementów potasu lub podwójnej blokady układu RAA z zastosowaniem leczenia skojarzonego inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonisty receptora angiotensyny (ARB).

Spironolakton jest przeciwwskazany u dzieci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

### *Równowaga wodno-elektrolitowa*

Podczas długotrwałego leczenia spironolaktonem należy regularnie kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaleca się podawania spironolaktonu, jeśli stężenie potasu w osoczu jest podwyższone, a przeciwwskazane w ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Podczas leczenia spironolaktonem może wystąpić ciężka hiperkaliemia, która może doprowadzić do zatrzymania akcji serca (czasami zakończonego zgonem) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmują jednocześnie suplementy potasu.

Hiperkaliemii mogą towarzyszyć parestezje, osłabienie, łagodny paraliż lub skurcze mięśni, toteż klinicznie trudno ją odróżnić od hipokaliemii. Zmiany w EKG mogą być pierwszym objawem zaburzeń gospodarki potasowej, chociaż hiperkaliemii nie zawsze towarzyszy nieprawidłowy zapis EKG.

Połączenie z silnymi diuretykami oszczędzającymi potas, takimi jak triamteren i amilorid jest przeciwwskazane w celu zapobieżenia hiperkaliemii; należy unikać podawania dodatkowego potasu.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Stężenie potasu należy regularnie kontrolować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z mikroalbuminurią cukrzycową. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz ze zmniejszaniem się czynności nerek. Dlatego podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność.

#### *Ciężka niewydolność wątroby*

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami wątroby ze względu na ryzyko śpiączki wątrobowej.

#### *Działanie rakotwórcze*

Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki i długotrwałe stosowanie spironolaktanu stymuluje rozwój guzów. Znaczenie tych danych w odniesieniu do zastosowania klinicznego nie jest jasne. Jednak przed rozpoczęciem długotrwałego stosowania spironolaktanu u młodych pacjentów należy rozważyć korzyści płynące z leczenia względem możliwości długoterminowych szkodliwych działań.

#### *Laktoza*

Lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

#### **Dzieci i młodzież**

Leki moczopędne oszczędzające potas należy stosować ostrożnie u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ze względu na ryzyko hiperkaliemii. (Spironolaktan jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących powodować hiperkaliemię ze spironolaktanem może doprowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje wpływające na spironolaktan

##### Połączenia powodujące hiperkaliemię

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (w tym eplerenonu), suplementów potasu lub podwójnej blokady układu RAA z zastosowaniem leczenia skojarzonego inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.3).

Stosowaniu inhibitorów ACE w połączeniu ze spironolaktanem może towarzyszyć hiperkaliemia, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne stosowanie wymaga starannego dawkowania i dokładnej kontroli równowagi elektrolitowej.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania spironolaktanu i cyklosporyny, ponieważ oba leki zwiększają stężenie potasu w surowicy oraz ryzyko wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu interakcji.

##### Heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa

Jednoczesne stosowanie spironolaktanu z heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii. Zwiększoną diurezę obserwowano podczas jednoczesnego stosowania spironolaktanu i heparyny.

##### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Kwas acetylosalicylowy i indometacyna mogą osłabiać działanie moczopędne spironolaktonu ze względu na hamowanie wewnątrznerkowej syntezy prostaglandyn. Hiperkaliemia jest związana ze stosowaniem indometacyny w połączeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas.

#### Interakcje wpływające na inne produkty lecznicze

##### Leki przeciwzakrzepowe

Spironolakton zmniejsza działanie leków przeciwzakrzepowych.

##### Noradrenalina

Spironolakton zmniejsza obkurczające naczynia działanie noradrenaliny.

##### Leki przeciwnadciśnieniowe

Spironolakton może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych. W przypadku włączenia spironolaktonu dawki tych leków, a w szczególności leków blokujących zwoje nerwowe, można często zmniejszyć o połowę.

##### Lit

Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i zwiększają ryzyko toksyczności litu.

##### Digoksyna

Wykazano, że spironolakton wydłuża okres półtrwania digoksyny. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia digoksyny w surowicy oraz działania toksycznego glikozydów naporstnicy.

##### Alkohol, barbiturany i narkotyki

Może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej.

##### Cholestyramina

Kwasica metaboliczna hiperchloremiczna, często związana z hiperkaliemią, występowała u pacjentów otrzymujących spironolakton jednocześnie z cholestyraminą.

##### Kortykosteroidy, ACTH

Może wystąpić nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie hipokaliemia.

#### Inne rodzaje interakcji

##### Chlorek amonu

Kwasica metaboliczna hiperchloremiczna, często związana z hiperkaliemią, występowała u pacjentów otrzymujących spironolakton jednocześnie z chlorkiem amonu (obecny np. w wyrobach z lukrecji).

##### Stężenie kortyzonu w osoczu

Spironolakton zaburza oznaczanie stężenia kortyzonu w osoczu przy użyciu metody fluorymetrycznej (Mattingly).

Oprócz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, trimetoprim z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) stosowany równocześnie ze spironolaktonem może powodować istotną klinicznie hiperkaliemię.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania spironolaktonu u kobiet w ciąży.

Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, związany z antyandrogennym działaniem spironolaktonu (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować spironolaktonu

w czasie ciąży.

Diuretyki mogą powodować zmniejszenie perfuzji łożyska, a tym samym zaburzenie wzrostu wewnątrzmacicznego i dlatego nie są zalecane w standardowym leczeniu nadciśnienia i obrzęków podczas ciąży.

#### Karmienie piersią

Kanrenon, główny aktywny metabolit spironolaktonu, występuje w niewielkich ilościach w mleku kobiet. Nie należy stosować spironolaktonu w okresie karmienia piersią. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie przerywania karmienia piersią lub przerywania/powstrzymania się od stosowania spironolaktonu, należy wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

#### Płodność

Spironolakton może powodować impotencję i zaburzenia miesiączkowania (patrz punkt 4.8).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie ma danych dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, dezorientacja i ból głowy. Możliwość wystąpienia tych działań niepożądanych należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zależą od dawki i czasu trwania leczenia.

Najczęstsze działania niepożądane to hiperkaliemia (9%), zaburzenia układu rozrodczego i piersi, w tym ginekomastia, które zgłaszano u 13% pacjentów przy dawce mniejszej niż 100 mg).

Ginekomastia wydaje się być związana zarówno z wielkością dawki jak i czasem trwania leczenia i zazwyczaj jest odwracalna po zaprzestaniu leczenia. Inne bardzo częste działania niepożądane to bóle głowy, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego, biegunka, zmęczenie i senność.

Poniższe działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

*Bardzo rzadko:* rak piersi

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko:* trombocytopenia, eozynofilia, leukopenia (w tym agranulocytoza)

Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko:* wyprysk (reakcja alergiczna typu 1), nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne

*Częstość nieznana:* niewielkie działanie androgenne, w tym nadmierne owłosienie

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Bardzo często:* hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, którzy jednocześnie przyjmują suplementy potasu (patrz punkt 4.4)

*Często:* hiponatremia (w szczególności podczas skojarzonej intensywnej terapii przy użyciu diuretyków tiazydowych), hiperkaliemia (1) u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, (2)

u pacjentów otrzymujących leczenie inhibitorami ACE lub chlorkiem potasu, (3) u pacjentów w podeszłym wieku oraz (4) u pacjentów z cukrzycą

*Niezbyt często:* kwasica u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

*Rzadko:* niedostateczna ilość płynu w tkankach (odwodnienie), porfiria, przejściowe zwiększenie stężenia azotu we krwi i moczu, hiperurykemia (może prowadzić do dny moczanowej u predysponowanych pacjentów)

*Częstość nieznana:* odwracalna hiperchloremiczna kwasica metaboliczna, zwykle z towarzyszącą hiperkaliemią, występowała u niektórych pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, nawet wówczas, gdy czynność nerek była prawidłowa.

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* splątanie

Zaburzenia układ nerwowy

*Bardzo często:* bóle głowy

*Często:* osłabienie, ospałość u pacjentów z marskością wątroby, uczucie mrowienia (parestezje)

*Rzadko:* paraliż, paraplegia kończyn z powodu hiperkaliemii

*Częstość nieznana:* zawroty głowy, ataksja

Zaburzenia naczyniowe

*Bardzo rzadko:* zapalenie ściany naczyń (zapalenie naczyń)

*Częstość nieznana:* łagodne niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

*Bardzo często:* niestrawność, biegunka

*Często:* nudności, wymioty

*Bardzo rzadko:* zapalenie żołądka, wrzody żołądka, krwawienie z jelit, skurcze

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Bardzo rzadko:* zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często:* wysypka, pokrzywka, rumień, ostuda, świąd, osutka

*Bardzo rzadko:* łysienie, wyprysk, rumień obrączkowy odśrodkowy, nadmierne owłosienie

*Częstość nieznana:* zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), pemfigoid

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Niezbyt często:* skurcze mięśni, skurcze mięśni nóg

*Bardzo rzadko:* toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE), osteomalacja

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często:* podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy

*Bardzo rzadko:* ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

*Bardzo często:* Mężczyźni: zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, impotencja, powiększenie gruczołów piersiowych (ginekomastia);

Kobiety: Zaburzenia piersi, tkliwość piersi, zaburzenia miesiączkowania, obniżenie głosu (w wielu przypadkach nieodwracalne)

*Często:* Kobiety: zmiany wydzieliny pochwowej, zmniejszone libido, brak miesiączki, krwawienie po menopauzie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Bardzo często:* zmęczenie, senność

*Często:* złe samopoczucie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może objawiać się w postaci nudności i wymiotów oraz (rzadziej) senności, splątania, wysypki skórnej lub biegunki.

Ponadto, podczas stosowania bardzo dużych dawek (450 mg/dobę) może występować niepłodność. Może wystąpić hiponatremia lub hiperkaliemia, jednakże jest mało prawdopodobne, aby działania te były związane z ostrym przedawkowaniem. Objawy hiperkaliemii mogą obejmować parestezje, osłabienie, porażenie wiotkie lub skurcze mięśni i mogą być klinicznie trudne do odróżnienia od hipokaliemii. Zmiany elektrokardiograficzne są najwcześniejszymi swoistymi objawami zaburzeń gospodarki potasowej. Nie ma swoistego antidotum. Po odstawieniu leku można oczekiwać poprawy.

Jeśli występują zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie, leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący; może być wskazana wymiana płynów i elektrolitów. W przypadku hiperkaliemii wskazane jest zmniejszenie spożycia potasu, podanie leków moczopędnych powodujących wydalanie potasu, dożylnie podanie glukozy z regularnym dawkowaniem insuliny lub doustne stosowanie żywic jonowymiennych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: układ krążenia, leki moczopędne, leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu.

Kod ATC: C 03 DA 01

Spironolakton wpływa nerki i nadnercza (jako antagonistą aldosteronu w kanalikach nerkowych i jako inhibitor syntezy aldosteronu w dużych stężeniach).

Spironolakton stymuluje diurezę u pacjentów z obrzękami lub wodobrzuszem poprzez zwiększenie wydalania sodu w moczu. Utrata potasu spowodowana przez diuretyki tiazydowe ulega zmniejszeniu.

Spironolakton wykazuje stopniowe i długotrwałe działanie.

Działanie przeciwnadciśnieniowe spironolaktonu jest oparte na utracie wody i soli.



### *Ciężka niewydolność serca: RALES*

Badanie RALES (ang. *Randomized Aldactone Evaluation Study*) było międzynarodowym, podwójnie zaślepionym badaniem z udziałem 1663 pacjentów z frakcją wyrzutową  $\leq 35\%$ , z niewydolnością serca klasy IV wg NYHA w ciągu 6 miesięcy i niewydolności serca III- IV w czasie randomizacji. Wszyscy pacjenci przyjmowali diuretyk pętłowy, 97% przyjmowało inhibitor ACE, a 78% stosowało digoksynę (w tym czasie prowadzenia badania beta-adrenolityki nie były powszechnie stosowane w leczeniu niewydolności serca; jedynie 15% pacjentów było leczonych beta-adrenolitykiem). Pacjenci z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy  $> 2,5$  mg/dl lub z niedawnym zwiększeniem o 25%, lub z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy  $> 5,0$  mEq/l zostali wykluczeni. Chorych randomizowano w stosunku 1: 1 do grupy otrzymującej spironolakton 25 mg doustnie raz na dobę lub placebo. U pacjentów, którzy tolerowali 25 mg raz na dobę zwiększano dawkę do 50 mg raz na dobę, jeśli było to wskazane klinicznie. U pacjentów, którzy nie tolerowali 25 mg raz na dobę zmniejszano dawkę do 25 mg co drugi dzień. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania RALES był czas do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Badanie RALES zostało ukończone wcześniej, po średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, z uwagi na znaczne korzyści odnośnie śmiertelności stwierdzone podczas zaplanowanej analizy okresowej. Spironolakton zmniejszał ryzyko zgonu w porównaniu z placebo (śmiertelność w grupie otrzymującej spironolakton 284/841 (35%); w grupie placebo 386/822 (46%), zmniejszenie ryzyka o 30%; 95% przedział ufności 18% do 40%;  $p < 0,001$ ). Spironolakton również znacznie zmniejszał ryzyko zgonu sercowego, głównie nagłej śmierci i śmierci wskutek postępującej niewydolności serca oraz ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowych.

### **Dzieci i młodzież**

Brak jest istotnych informacji z badań klinicznych nad stosowaniem spironolaktonu u dzieci. Wynika to z kilku czynników: niewielu badań w populacji pediatrycznej, stosowania spironolaktonu w połączeniu z innymi czynnikami, małej liczby pacjentów ocenianych w każdym badaniu oraz badania różnych wskazań. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży opiera się na doświadczeniach klinicznych i analizach przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Około 70% spironolaktonu ulega wchłonięciu po podaniu doustnym. Biodostępność spironolaktonu można zwiększyć, jeśli jest on przyjmowany z pokarmem. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jednak do końca jasne. Po podaniu 100 mg spironolaktonu codziennie przez 15 dni zdrowym ochotnikom nie będącym na czczo, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $t_{max}$ ), maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) i okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) spironolaktonu wynosiły odpowiednio: 2,6 godz., 80 ng/ml i około 1,4 godz. W przypadku metabolitów, tj. 7- $\alpha$ -tiometylospironolaktonu i kanrenonu, wartości te wynosiły odpowiednio:  $t_{max}$  3,2 i 4,3 godz.,  $C_{max}$  391 i 181 ng/ml oraz  $t_{1/2}$  13,8 i 16,5 godz.

### Dystrybucja

Zarówno spironolakton jak i kanrenon wiążą się z białkami osocza w ponad 90%.

### Metabolizm

Spironolakton jest metabolizowany do czynnych metabolitów: tiometylospironolaktonu i kanrenonu.

### Wydalenie

Okres półtrwania spironolaktonu w osoczu wynosi około 1,5 godziny, 7- $\alpha$ -tiometylospironolaktonu około 9-12 godzin, a kanrenonu 10-35 godzin. Wydalenie metabolitów odbywa się głównie z moczem, a w drugiej kolejności z żółcią w kale. Wpływ na nerki pojedynczej dawki spironolaktonu osiąga swój szczyt po 7 godzinach, a działanie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

### **Dzieci i młodzież**

Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży. Zalecane

dawkowanie u dzieci i młodzieży opiera się na doświadczeniach klinicznych i analizach przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne nie wnoszą istotnych informacji do tych wspomnianych w innych częściach niniejszej ChPL.

Wykazano, że spironolakton powoduje rozwój nowotworów u szczurów przy podawaniu w dużych dawkach w ciągu długiego okresu. Znaczenie tych obserwacji w odniesieniu do stosowania klinicznego nie jest znane.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych, jednak antyandrogenne działanie u potomstwa szczurów wzbudziło obawy dotyczące niekorzystnego wpływu na rozwój męskich narządów płciowych. Nie ma potwierdzenia odnośnie tych potencjalnych działań niepożądanych u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Powidon K25  
Olejek eteryczny miętowy  
Talk  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### **Otoczka:**

Hypromeloza 6 mPa·s  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister: 3 lata  
Butelka HDPE: 24 miesiące  
Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki dostępne są w blisterach PVC/Aluminium lub butelki HDPE zapakowanych w tekturowe pudełka.

Dostępne wielkości opakowań:

Blistry: 20, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE: 250, 500 lub 1000 tabletek powlekanych (opakowania szpitalne lub do dozowania dawki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

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

23217-23219

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23.05.2016

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