

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verospiron, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 25 mg spironolaktonu (*Spironolactonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 146,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Prawie białe, okrągłe tabletki, o średnicy 9 mm, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem „VEROSPIRON” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zastoinowa niewydolność serca
- Leczenie dodatkowe w nadciśnieniu tętniczym, gdy dotychczasowe leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest niewystarczające
- Wodobrzusze i obrzęki w marskości wątroby
- Wodobrzusze spowodowane przez nowotwór złośliwy
- Obrzęki w zespole nerczycowym
- Hiperaldosteronizm pierwotny (diagnostyka i leczenie)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zastoinowa niewydolność serca z obrzękiem

W leczeniu obrzęków zaleca się zastosowanie dawki początkowej spironolaktonu 100 mg na dobę podawanej w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych, jednak zakres dawek może wynosić od 25 mg do 200 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Ciężka niewydolność serca (klasy III-IV wg NYHA)

Na podstawie danych uzyskanych w badaniu RALES (ang. *Randomized Aldactone Evaluation Study* – patrz także punkt 5.1), należy rozpocząć leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg raz na dobę w skojarzeniu ze standardową terapią, jeżeli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤ 5 mEq/L, a stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $\leq 2,5$ mg/dL. Jeżeli jest to klinicznie wskazane, u pacjentów tolerujących dawkę 25 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 25 mg raz na dobę, dawkę można zmniejszyć do 25 mg podawanych co drugi dzień (patrz punkt 4.4).

Leczenie dodatkowe w nadciśnieniu tętniczym, gdy dotychczasowe leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest niewystarczające

Dawka początkowa wynosi 25 mg na dobę, podawana w dawce pojedynczej w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jeśli po upływie 4 tygodni nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego, dawkę można podwoić.

Przed rozpoczęciem stosowania spironolaktanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy są już leczeni inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensynowego, należy skontrolować stężenie potasu i kreatyniny we krwi. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeżeli stężenie potasu we krwi wynosi $> 5,0$ mmol/L lub stężenie kreatyniny we krwi wynosi $> 2,5$ mg/dL. Częste monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi jest konieczne podczas pierwszych trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki spironolaktanu. Następnie stężenie potasu i kreatyniny należy oznaczać co 3-6 miesięcy. Leczenie skojarzone należy tymczasowo lub trwale przerwać w przypadku wystąpienia stężenia potasu we krwi powyżej 5,0 mmol/L lub stężenia kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dL (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Wodobrzusze i obrzęki w marskości wątroby

Jeżeli stosunek jonów Na^+/K^+ w moczu ma wartość większą niż 1,0, należy zastosować dawkę 100 mg na dobę. Jeżeli stosunek ten ma wartość mniejszą niż 1,0, zaleca się dawkę 200 mg do 400 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Wodobrzusze spowodowane nowotworem złośliwym

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 100 mg do 200 mg na dobę. W ciężkich przypadkach, dawkę można stopniowo zwiększać do 400 mg na dobę. Gdy obrzęki są odpowiednio kontrolowane, dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Obrzęki w zespole nerczycowym

Zwykle stosowana dawka wynosi 100 mg do 200 mg na dobę. Nie wykazano, by spironolaktan posiadał działanie przeciwzapalne, ani też wpływał na proces patologiczny. Stosowanie spironolaktanu jest zalecane jedynie w przypadku, gdy leczenie glikokortykosteroidami nie jest wystarczająco skuteczne.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Ustalenie diagnozy

- a) Test długotrwały: Produkt leczniczy Verospiron należy stosować w dawce dobowej wynoszącej 400 mg przez trzy do czterech tygodni. Wyrównanie hipokaliemii i nadciśnienia tętniczego dostarcza wstępnych dowodów do diagnozy pierwotnego hiperaldosteronizmu.
- b) Test krótkotrwały: Produkt leczniczy Verospiron należy stosować w dawce dobowej wynoszącej 400 mg przez cztery dni. Jeżeli podczas podawania produktu leczniczego Verospiron stężenie potasu w surowicy wzrasta, a po odstawieniu maleje, należy rozważyć wstępną diagnozę pierwotnego hiperaldosteronizmu.

Leczenie

Produkt leczniczy Verospiron stosuje się w dawce dobowej wynoszącej 100 mg do 400 mg jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego. U pacjentów nie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego można stosować spironolaktan jako długotrwałe leczenie podtrzymujące w najmniejszej skutecznej dawce. W takim przypadku dawkę początkową można zmniejszać w odstępach 14-dniowych, aż do osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki. W przypadku długotrwałego leczenia zaleca się podawanie spironolaktanu w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo zwiększać ją, o ile jest to konieczne, aż do uzyskania maksymalnych korzyści. Należy zachować ostrożność w przypadku ciężkich zaburzeń wątroby i nerek, ponieważ może być zmieniony metabolizm i wydalanie produktu leczniczego. Dodatkowo, u pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dawka początkowa wynosi 1 mg do 3 mg spironolaktonu na kilogram masy ciała, podawana w dawce pojedynczej lub w 2 do 4 dawkach podzielonych. Podczas leczenia podtrzymującego lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków moczopędnych, dawkę należy zmniejszyć do 1-2 mg/kg mc.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe 10-30 mL/min) należy zmniejszyć dawkę spironolaktonu lub częstość podawania, w zależności od potrzeb. Stosowanie spironolaktonu jest przeciwwskazane w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (przesączanie kłębuszkowe <10 mL/min) (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Na ogół dawkę dobową produktu leczniczego Verospiron podaje się jako dawkę pojedynczą lub w dwóch dawkach podzielonych, podczas posiłku.

Zaleca się, aby przyjmować pierwszą dawkę danego dnia lub całkowitą dawkę dobową rano.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Bezmocz.
- Ostra niewydolność nerek.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <10 mL/min).
- Hiperkaliemia.
- Choroba Addisona.
- Jednoczesne stosowanie eplerenonu lub innych leków moczopędnych oszczędzających potas.

Stosowanie spironolaktonu jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Nie należy stosować produktu leczniczego Verospiron jednocześnie z innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas oraz nie należy rutynowo podawać suplementów potasu, ponieważ może wystąpić hiperkaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produkt leczniczy Verospiron należy stosować bardzo ostrożnie w przypadku, gdy choroba podstawowa sprzyja rozwojowi kwasicy i (lub) hiperkaliemii.
- Pacjenci z nefropatią cukrzycową należą do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii.
- Leczenie spironolaktonem może prowadzić do przejściowego zwiększenia stężenia azotu mocznikowego (BUN), szczególnie u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i hiperkaliemia. Spironolakton może powodować odwracalną metaboliczną kwasicę hiperchloremiczną. Z tego powodu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku należy kontrolować czynność nerek oraz stężenie elektrolitów w surowicy w regularnych odstępach.
- Jednoczesne stosowanie spironolaktonu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię (np. z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, antagonistami aldosteronu, heparyną, heparyną niskocząsteczkową, suplementami potasu, dietą bogatą w potas lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas), może wywołać ciężką hiperkaliemię.
- Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca stosujących spironolakton istotne jest monitorowanie stężenia potasu w surowicy i postępowanie odpowiednie do niego. Należy unikać stosowania innych leków moczopędnych oszczędzających potas. Należy również unikać stosowania doustnych suplementów potasu u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy > 3,5 mEq/L. Zalecana częstość monitorowania stężenia potasu i kreatyniny to raz w tygodniu po rozpoczęciu stosowania lub zwiększeniu dawki spironolaktonu, raz na miesiąc przez pierwsze 3

miesiące, później raz na kwartał przez rok, a następnie co 6 miesięcy. Leczenie należy odstawić lub czasowo przerwać w przypadku stężenia potasu w surowicy > 5 mEq/L lub stężenia kreatyniny w surowicy > 4 mg/dL (patrz punkt 4.2 Pacjenci z ciężką niewydolnością serca (klasy III-IV wg NYHA)).

- Spironolakton należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z porfirią, ponieważ wiele leków powoduje wystąpienie ostrej porfirii.
- Podczas stosowania spironolaktonu zabronione jest spożywanie alkoholu.
- Dane literaturowe oparte na badaniach na zwierzętach, u których stosowano dawki wielokrotnie przekraczające maksymalne dawki stosowane u ludzi podczas długotrwałego podawania w dużych dawkach, wskazują na ryzyko raka i białaczki szpikowej. Dlatego też należy unikać nieuzasadnionego długotrwałego podawania spironolaktonu.

Substancja pomocnicza

W przypadku nietolerancji laktozy należy wziąć pod uwagę, że każda tabletką zawiera 146 mg laktozy jednowodnej.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie spironolaktonu jednocześnie z innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, antagonistami aldosteronu, suplementami potasu, dietą bogatą w potas lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas, może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

Oprócz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, jednoczesne stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) i spironolaktonu może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Leki immunosupresyjne, cyklosporyna i takrolimus mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii związanej ze stosowaniem spironolaktonu.

Kolestyramina i amonowy chlorek mogą również zwiększać ryzyko hiperkaliemii i metabolicznej kwasicy hiperchloremicznej.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki przeciwpsychotyczne mogą nasilać hipotensyjne działanie spironolaktonu.

Leki przeciwnadciśnieniowe: występuje nasilenie działania produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze oraz może zaistnieć konieczność zmniejszenia ich dawki w przypadku, gdy produkt leczniczy Verospiron zostanie dodany do schematu leczenia. W późniejszym okresie może być konieczne dostosowanie dawkowania tych produktów leczniczych. Nie należy rutynowo stosować inhibitorów ACE jednocześnie z produktem leczniczym Verospiron, szczególnie u pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem czynności nerek, ponieważ stosowanie inhibitorów ACE jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania aldosteronu.

Jednoczesne stosowanie z triazotanem glicerolu i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego wywołanego przez produkt leczniczy Verospiron.

Alkohol, barbiturany lub leki odurzające: mogą nasilać niedociśnienie ortostatyczne spowodowane przez spironolakton.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilona utrata elektrolitów, w szczególności hipokaliemia.

Ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca wzrasta w przypadku jednoczesnego stosowania spironolaktonu i terfenadyny (antyhistamina) z powodu hipokaliemii i innych zaburzeń elektrolitowych.

Aminy presyjne (np. noradrenalina): spironolakton zmniejsza odpowiedź naczyniową na noradrenalinę. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych produktem leczniczym Verospiron w przypadku znieczulenia miejscowego lub ogólnego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): u niektórych pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może osłabiać działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków pętlowych, leków moczopędnych oszczędzających potas oraz tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzone podawanie leków z grupy NLPZ, np. kwasu acetylosalicylowego, indometacyny i kwasu mefenamowego z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas było związane z występowaniem ciężkiej hiperkaliemii. Dlatego też w przypadku skojarzonego podawania spironolaktonu i leków z grupy NLPZ należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta wystąpiło oczekiwane działanie moczopędne.

Digoksyna: spironolakton może wydłużać okres półtrwania digoksyny, co może prowadzić do zwiększonego stężenia digoksyny w osoczu, a następnie do wystąpienia objawów jej toksyczności. Podczas stosowania spironolaktonu konieczne może być zmniejszenie dawki digoksyny, należy również uważnie monitorować pacjenta w celu uniknięcia zarówno supra- jak subterapeutycznych stężeń digoksyny.

Interakcje dotyczące oznaczania leków/wyników badań laboratoryjnych: w piśmiennictwie znajduje się kilka opisów dotyczących możliwego oddziaływania spironolaktonu lub jego metabolitów z zestawami do oznaczania digoksyny metodą radioimmunologiczną. Jednakże znaczenie kliniczne tych doniesień nie jest jeszcze znane.

W zestawach do oznaczania metodą fluorymetryczną spironolakton może zakłócać oznaczanie związków o podobnych właściwościach fluorescencyjnych (np. kortyzol, adrenalina).

Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygeny gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate specific antigen*) u pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego leczonych abirateronem. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z abirateronem.

Fenazon: Spironolakton nasila metabolizm fenazonu.

Lit: nie należy stosować litu jednocześnie z lekami moczopędnymi. Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i znacząco zwiększają ryzyko jego toksyczności.

Karbenoksolon może powodować retencję sodu i przez to zmniejszać skuteczność spironolaktonu. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych dwóch związków.

Karbamazepina stosowana jednocześnie z lekami moczopędnymi może powodować hiponatremię o znaczeniu klinicznym.

Heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa. Stosowanie spironolaktonu z heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

Spironolakton może zmniejszać działanie antyagregacyjne leków z grupy *pochodnych kumaryny*.

Spironolakton może nasilać działanie *analogów gonadoliberyny* (tryptorelina, buserelina, gonadorelina).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania spironolaktonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, związany z antyandrogennym działaniem spironolaktonu (patrz punkt 5.3).

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

Spironolakton nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Kanrenon, główny aktywny metabolit spironolaktonu, przenika do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu spironolaktonu na noworodki/niemowlęta.

Nie należy stosować spironolaktonu w okresie karmienia piersią. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie przerwania karmienia piersią lub przerwania/powstrzymania się od stosowania spironolaktonu, należy wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Spironolakton podawany samicom myszy zmniejszał płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie senności i zawrotów głowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustalenia reakcji na rozpoczęte leczenie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wynikają z kompetycyjnego działania antagonistycznego względem nasilenia wydalania potasu przez aldosteron oraz z antyandrogennego działania spironolaktonu.

Działania niepożądane przedstawiono za pomocą klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacji częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			łagodne nowotwory piersi (mężczyźni)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					leukopenia, małopłytkowość, agranulocytoza, eozynofilia	niedokrwistość, płamica
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość		
Zaburzenia układu endokrynologicznego					hirsutyzm	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia ¹	hiperkaliemia ²	zaburzenia elektrolitowe	hiponatremia, odwodnienie, porfiria		kwasicza hiperchloremiczna

Zaburzenia psychiczne		splątanie				
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	senność ³ , ból głowy		porażenie, paraplegia	ataksja, letarg
Zaburzenia serca	niemiarowość ⁴					
Zaburzenia naczyniowe					zapalenie naczyń	niedociśnienia tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					zmiana głosu	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty		zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzody, krwawienie z żołądka, ból żołądka, biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby		zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka,	pokrzywka		łyśnienie, wyprysk, rumień obrączkowaty, zespół przypominający toczeń	pemfigoid ⁶ , nadmierne owłosienie, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcze mięśni			osteomalacja	kurcze mięśni nóg
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek				

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	osłabienie libido, zaburzenia erekcji, ginekomastia (u mężczyzn), tkliwość piersi, ból piersi (u mężczyzn), powiększenie piersi, zaburzenia miesiączkowania	bezpłodność ⁵				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		złe samopoczucie	zmęczenie			gorączka polekowa
Badania diagnostyczne					zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny	zwiększenie stężenia HbA1c ⁶

¹ U pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów stosujących jednocześnie produkty zawierające potas.

² U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów stosujących inhibitory ACE.

³ U pacjentów z marskością wątroby.

⁴ U pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów stosujących jednocześnie produkty zawierające potas.

⁵ W przypadku stosowania dużych dawek (450 mg na dobę).

⁶ Głównie w przypadku długotrwałego leczenia.

Działania niepożądane zwykle ustępują po zakończeniu leczenia.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania mogą być następujące: senność, splątanie, nudności, wymioty, zawroty głowy lub biegunka. Może wystąpić hiponatremia lub hiperkaliemia, ale jest mało prawdopodobne, że objawy te są związane z ostrym przedawkowaniem. Objawy hiperkaliemii mogą być następujące: parestezja,

osłabienie, porażenie wiotkie lub kurcze mięśni, a ponadto mogą być klinicznie trudne do odróżnienia od hipokaliemii. Najwcześniejszym specyficznym objawem przedmiotowym zaburzeń stężenia potasu są zmiany w zapisie elektrokardiograficznym. Nie jest znana specyficzna odtrutka. Można spodziewać się poprawy po odstawieniu produktu leczniczego. Wskazane może być ogólne leczenie podtrzymujące, w tym wymiana płynów i elektrolitów. W leczeniu hiperkaliemii należy zmniejszyć podaż potasu, podać leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, glukozę we wlewie dożylnym oraz insulinę lub doustnie żywice jonowymienne. W ciężkich przypadkach należy przeprowadzić hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne, leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu, kod ATC: C03D A01

Spirolakton jest kompetytywnym antagonistą aldosteronu, zwiększającym wydalanie sodu i wody. Związek ten wykazuje działanie w części dystalnej kanalików nerkowych, hamując wchłanianie zwrotne wody i jonów Na^+ oraz wydalanie jonów K^+ spowodowane przez aldosteron. Spirolakton nie tylko zwiększa wydalanie jonów Na^+ i Cl^- oraz zmniejsza wydalanie jonów K^+ , ale również hamuje wydalanie jonów H^+ z moczem. W wyniku swojego działania moczopędnego wykazuje również działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Badanie RALES: W międzynarodowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu RALES (ang. *The Randomized Aldactone Evaluation Study*) uczestniczyło 1663 pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$, niewydolnością serca klasy IV wg NYHA w ciągu minionych 6 miesięcy oraz niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA w momencie randomizacji. Wszyscy pacjenci stosowali diuretyki pętlowe, 97% stosowało inhibitor ACE, a 78% przyjmowało digoksynę (w czasie przeprowadzania tego badania, leki beta-adrenolityczne nie były szeroko stosowane w leczeniu niewydolności serca i jedynie 15% pacjentów stosowało leki beta-adrenolityczne). Pacjenci, u których wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło $>2,5$ mg/dL, lub u których zwiększyło się w ostatnim czasie o 25%, lub u których wyjściowe stężenie potasu wynosiło $>5,0$ mEq/L zostali wykluczeni z badania. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy stosującej spironolakton doustnie w dawce 25 mg raz na dobę lub placebo w stosunku 1:1. Jeśli było to klinicznie wskazane, u pacjentów, którzy tolerowali leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg raz na dobę, dawkę zwiększano do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerowali dawki 25 mg raz na dobę, zmniejszano dawkę do 25 mg stosowanych co drugi dzień. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu RALES był czas do wystąpienia zgonu z dowolnych przyczyn. Badanie RALES zostało wcześniej zakończone, po średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, ponieważ podczas zaplanowanej analizy okresowej wykryto znaczącą korzyść polegającą na zmniejszeniu śmiertelności. Stosowanie spironolaktonu związane było ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu z placebo ($p < 0,001$; 95% przedział ufności 18% do 40%). Stosowanie spironolaktonu związane było również ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowego, głównie nagłej śmierci i śmierci z powodu rozwoju niewydolności serca, jak również ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowych. Zmiany w klasyfikacji NYHA były bardziej korzystne przy zastosowaniu spironolaktonu. Występowanie ginekomastii lub bólu piersi zgłaszano u 10% mężczyzn leczonych spironolaktonem w porównaniu z 1% mężczyzn z grupy stosującej placebo ($p < 0,001$). Częstość występowania ciężkiej hiperkaliemii była niska w obu grupach pacjentów.

Dzieci i młodzież

Brakuje istotnych informacji z badań klinicznych dotyczących stosowania spironolaktonu u dzieci. Wynika to z kilku czynników: z kilku badań, które zostały przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży, stosowania spironolaktonu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, małej liczby pacjentów ocenianych w każdej próbie i różnych badanych wskazań. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Spironolakton dobrze wchłania się po podaniu doustnym i jest głównie metabolizowany do czynnych metabolitów: metabolitów zawierających związki siarki (80%) i częściowo do kanrenonu (20%). Okres półtrwania spironolaktonu w osoczu jest krótki (1,3 godziny), jednakże okresy półtrwania czynnych metabolitów są dłuższe (od 2,8 do 11,2 godzin). Wydalanie metabolitów zachodzi głównie z moczem, ale również z kałem poprzez wydalanie z żółcią.

Po podawaniu spironolaktonu w dawce 100 mg na dobę przez 15 dni u zdrowych ochotników (nie na czczo), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}), maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) dla spironolaktonu wynosi odpowiednio 2,6 h, 80 ng/mL i około 1,4 h. Dla metabolitów, 7-alfa-tiometylospironolaktonu i kanrenonu, wartość T_{max} wynosiła odpowiednio 3,2 h oraz 4,3 h, wartość C_{max} wynosiła odpowiednio 391 ng/mL oraz 181 ng/mL, a wartość $t_{1/2}$ wynosiła odpowiednio 13,8 h oraz 16,5 h.

Działanie na nerki jest największe po 7 godzinach od podania pojedynczej dawki spironolaktonu i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że spironolakton podawany w dużych dawkach przez długi okres powoduje rozwój nowotworów u szczurów. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do stosowania klinicznego nie jest znane.

Dane niekliniczne nie wskazują na działanie teratogenne, jednak u królików zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, a antyandrogenne działanie u potomstwa szczurów wzbudziło obawy dotyczące możliwego niekorzystnego wpływu na rozwój męskich narządów płciowych. U szczurów stwierdzono, że spironolakton zwiększa długość cyklu rujowego, a u myszy spironolakton hamuje owulację i implantację, zmniejszając w ten sposób płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Talk
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
W pudełku znajduje się 20 lub 100 tabletek oraz ulotka dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1172

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.05.1981

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**