

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

SPILAK film tablete 25 mg
SPILAK film tablete 50 mg
spironolakton

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

SPILAK film tablete 25 mg
Svaka film tableta sadrži 25 mg spironolaktona.
SPILAK film tablete 50 mg
Svaka film tableta sadrži 50 mg spironolaktona.
(INN: spironolakton)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

- refraktarni edemi kod kongestivne srčane insuficijencije
- ciroza jetre sa edemima i ascitesom
- nefrotski sindrom
- ascites kod malignih oboljenja
- primarni aldosteronizam (dijagnostika i terapija)

Djeca treba da se liječe samo pod strogom kontrolom pedijatra. Postoje malobrojni podaci o primjeni lijeka u pedijatriji (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

4.2. Doziranje i način primjene

Oralna upotreba.

Preporučuje se primjena spironolakton tableta jednom dnevno uz obrok.

Odrasle osobe

Kongestivna srčana insuficijencija sa edemima

Za liječenje edema preporučuje se početna doza od 100 mg spironolaktona kao jedna doza ili u podijeljenim dozama, ali doze mogu biti u opsegu od 25 mg do 200 mg dnevno. Doza održavanja se određuje individualno.

Teška srčana insuficijencija (NYHA Klasa III-IV)

Na osnovu randomizovane studije sa spironolaktonom (RALES) kod pacijenata sa nivoom kalijuma u serumu $\leq 5,0$ mEq/L i nivoom kreatinina $\leq 2,5$ mg/dL liječenje treba započeti dozom spironolaktona od 25 mg jednom dnevno uz istovremenu primjenu standardne terapije. Kod pacijenata koji dobro podnose primjenu 25 mg jednom dnevno doza se može povećati na 50 mg jednom dnevno, ukoliko je potrebno.

Ukoliko pacijenti ne podnose dobro primjenu doze od 25 mg jednom dnevno, ona se može redukovati na 25 mg svakog drugog dana. Vidjeti dio 4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka za savjete o praćenju serumskih koncentracija kalijuma i kreatinina.

Ciroza jetre sa edemima i ascitesom

Ako je odnos Na/K u urinu >1.0, doza lijeka iznosi 100 mg dnevno. Ako je odnos Na/K u urinu <1.0, doza lijeka iznosi 200-400 mg dnevno. Dozu održavanja odrediti individualno.

Nefrotski sindrom

Uobičajena doza iznosi 100-200 mg dnevno. Spironolakton nema antiinflamatorno dejstvo, niti utiče na osnovne patološke procese. Upotreba se savjetuje samo onda kada glukokortikoidi nisu dovoljno efikasni.

Ascites kod malignih oboljenja

Početna doza obično iznosi 100-200 mg dnevno, dok se u teškim slučajevima doza lijeka može postepeno povećavati do 400 mg dnevno. Dozu održavanja odrediti individualno.

Dijagnostika i terapija primarnog aldosteronizma

Spironolakton može biti uveden kao inicijalno dijagnostičko sredstvo za potvrdu primarnog aldosteronizma kod pacijenata na normalnoj ishrani.

Dugi test: Lijek se daje u dnevnim dozama od 400 mg 3-4 nedjelje. Korekcija hipokalijemije i hipertenzije potvrđuje sumnju da se radi o dijagnozi primarnog aldosteronizma.

Kratki test: Lijek se daje u dnevnoj dozi od 400 mg tokom 4 dana. Ako vrijednost serumskog kalijuma raste tokom administracije lijeka, ali bilježi pad pri prekidu davanja spironolaktona, dijagnozu primarnog aldosteronizma treba uzeti u obzir.

Kada se postavi dijagnoza primjenom preciznijih procedura, lijek se može dati u dozi od 100-400 mg kao priprema za operaciju. Za pacijente koji se smatraju nepodobnim za operativni zahvat, spironolakton se može koristiti u terapiji održavanja sa najmanjom efektivnom dozom koja se određuje individualno.

Pedijatrijska populacija

Inicijalna doza treba da iznosi 1-3 mg/kg tjelesne mase dnevno, podijeljena u više pojedinačnih doza. Doziranje podešavati na osnovu terapijskog odgovora i podnošljivosti. Djeca treba da se liječe samo pod strogom kontrolom pedijatra. Postoje malobrojni podaci o primjeni lijeka kod djece.

Starije osobe

Preporučuje se primjena najniže doze na početku terapije, sa postepenim povećanjem doze koja je potrebna radi postizanja maksimalnog učinka. Oprez je neophodan ukoliko postoji teško oštećenje jetre ili bubrega, s obzirom da metabolizam i izlučivanje lijeka mogu biti izmijenjeni.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na lijek ili bilo koji sastojak tablete (vidjeti dio 6.1.)
- anurija
- teškog oštećenja bubrežne funkcije s oligurijom ili anurijom (klirens kreatinina ispod 30 ml/min na 1,73 m² površine tijela i/ili vrijednost kreatinina u serumu iznad 1,8 mg/dl)
- akutna bubrežna insuficijencija
- hiperkalemija
- Adisonova bolest
- hiponatrijemije
- trudnoće i dojenja

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebne mjere opreza su potrebne u sljedećim slučajevima:

- ako vam je bubrežna funkcija blago oštećena (klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min ili kreatinin u serumu između 1,2 i 1,8 mg/dl),
- kod bolesnika koji su, zbog osnovne bolesti, skloni acidozi i/ili hiperkalemiji (npr. bolesnici sa šećernom bolesti),
- kod hipotenzije,
- kod hipovolemije i dehidracije.

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju sa spironolaktonom može rezultirati teškom hiperkalemijom.

Ukoliko se SPILAK koristi u kombinaciji s diureticima koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren), preparatima koji sadrže kalij ili ACE inhibitorima, može izazvati po život opasnu hiperkalemiju. Stoga se ne preporuča kombinacija tih lijekova s SPILAK.

Ukoliko bolujete od ozbiljne disfunkcije bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min i/ili kreatinin u serumu iznad 1,8 mg/dl), SPILAK nije samo neučinkovit, već može biti i štetan, jer se glomerularna filtracija dodatno snižava.

Ukoliko imate oslabljenu funkciju bubrega s vrijednošću kreatinina u serumu između 1,2 i 1,8 mg/dl i klirensom kreatinina između 60 ml/min i 30 ml/min) - ili ako uzimate lijekove koji uzrokuju porast razine kalija u krvi - liječenje SPILAK treba primijeniti samo ako se redovito nadzire razina kalija u krvi.

Tijekom liječenja SPILAK određene parametre krvi treba redovito nadzirati: elektrolite u serumu (posebno kalij, natrij, kalcij, bikarbonate), serumske količine tvari koje se normalno izlučuju urinom (kreatinin, ureu i mokraćnu kiselinu) te acido-bazni status. Gubitak težine uzrokovan povećanim lučenjem mokraće ne bi smio prelaziti 1 kg/dan, neovisno o količini izlučene mokraće.

Kod kronične zlouporabe diuretika, može doći do pojave pseudo-Barterovog sindroma i nastanka edema. Ovi edemi su znak povišenja renina, što može rezultirati sekundarnim hiperaldosteronizmom.

SPILAK može utjecati na rezultate nekih dijagnostičkih testova (npr. RIA testova kojima se mjeri razina digoksina u serumu).

Tijekom liječenja SPILAK treba osigurati dovoljan unos tekućine u organizam.

Primjena SPILAK-a može dati pozitivne rezultate doping testova.

Uporaba SPILAK-a kao sredstva za doping može biti opasna po zdravlje

Ostala upozorenja

Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne bi smjeli koristiti SPILAK jer sadrži laktozu.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Istovremena primjena SPILAK i lijekova koji sadrže kalij (npr. kalijev klorid), ACE inhibitora (npr. kaptopril, enalapril) ili diuretika koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid) može dovesti do naglog povećanja razine kalija u krvi, a u nekim slučajevima čak i do ozbiljne, po život opasne hiperkalemije, te se stoga treba izbjegavati.

Kombinacija nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. indometacin, acetilsalicilna kiselina) i SPILAK također može izazvati hiperkalemiju.

Pored drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju, istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) sa spironolaktonom može rezultirati klinički značajnom hiperkalemijom.

Spironolakton produžava poluvrijeme eliminacije digoksina, tako da njegova serumska koncentracija može postati toksična. Iz tog razloga, pri istovremenoj terapiji je neophodno uskladiti doze ova dva lijeka, a sem mjerenja koncentracije digoksina u serumu koristiti i druge načine za praćenje odgovora pacijenta na digoksin osim ukoliko je pokazano da analize digoksina se ne nalaze pod uticajem terapije spironolaktonom. Ako se pokaže neophodno prilagođavanje doze digoksina, pacijente treba pažljivo pratiti radi dokazivanja povećanog ili smanjenog dejstva digoksina.

Pri istovremenoj primjeni ACE inhibitora, furosemida i spironolaktona može doći do akutnog zatajenja bubrega. Posebice tijekom istovremenog liječenja SPILAK i ACE inhibitorima (npr. kaptopril, enalapril), postoji rizik od značajnog pada krvnog tlaka i šoka, kao i narušavanja bubrežne funkcije, što u rijetkim slučajevima može dovesti do akutnog zatajenja bubrega. Stoga liječenje diureticima treba prekinuti 2 - 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorima, kako bi

se izbjegao rizik od pojave hipotenzije na početku liječenja. Spironolakton može uticati na testove za određivanje koncentracije digoksina (RIA testovi) u plazmi.

Karbenoksolon može izazvati retenciju natrijuma i tako smanjiti efektivnost spironolaktona. Zato treba izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka.

NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) kao što su aspirin, indometacin i mefenaminska kiselina mogu umanjiti natriuretički efekat diuretika zbog inhibicije intrarenalne sinteze prostaglandina. Takođe je pokazano da smanjuju diuretsko dejstvo spironolaktona. Kod bolesnika kod kojih se razvija hipovolemija ili dehidracija za vrijeme liječenja SPILAK-om, dodatna upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do akutnog zatajenja bubrega.

Spironolakton smanjuje vaskularni odgovor na noradrenalin. Savetuje se oprez pri podvrgavanju pacijenta regionalnoj ili opštoj anesteziji, a liječe se spironolaktonom.

U fluorometrijskim analizama spironolakton može interferirati sa određivanjem onih proizvoda koji imaju slične karakteristike fluorescencije.

Neomicin može odgoditi apsorpciju SPILAK.

Spironolakton se vezuje na androgeni receptor i može povišiti razine prostata specifičnog antigena (PSA) u bolesnika s karcinomom prostate koji se liječe abirateronom. Ne preporučuje se primjena s abirateronom.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

SPILAK se ne smije koristiti tijekom trudnoće i dojenja.

Nema adekvatnih podataka o primjeni spironolaktona kod trudnica. Istraživanja na životinjama su pokazala feminizaciju genitalija kod muških potomaka, kao i neravnotežu hormona kod muških i ženskih potomaka (pogledajte dio 5.3). Kod ljudi je primijećen antiandrogeni učinak. Spironolakton je stoga kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Dojenje

Nema dostupnih podataka o tome izlučuje li se spironolakton u majčino mlijeko. Kanrenoat, farmakološki aktivni metabolit, pronađen je u majčinom mlijeku (omjer koncentracije u mlijeku/plazmi je 0,7). Stoga je spironolakton kontraindiciran tijekom dojenja. Ako je upotreba SPILAK ipak nužna, dojenje treba prekinuti.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Kod nekih pacijenata se mogu javiti ošamućenost i somnolencija. Savjetuje se oprez prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama dok odgovor na inicijalnu terapiju ne bude utvrđen. Ovo se posebno odnosi na početak liječenja, povišenje doze, promjene terapije i interakcije s alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Sljedeće kategorije korištene su pri klasifikaciji učestalosti nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Sljedeća neželjena dejstva se javljaju pri upotrebi spironolaktona:

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Manje često: trombocitopenija uzrokovana antitijelima induciranim spironolaktonom

Rijetko: eozinofilija kod bolesnika s cirozom jetre, agranulocitoza. Znakovi agranulocitoze mogu uključivati vrućicu i drhtanje, promjene na sluznicama i globaljPoremećaji metabolizma i ishrane:

Često, posebno kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom, može doći do po život opasne hiperkalemije nakon primjene SPILAK, što može uzrokovati simptome mišićne paralize (hiperkalemična paraliza) i poremećaja srčanog ritma. Stoga treba izbjegavati nadopunu kalija, diuretike koji štede kalij i prehranu bogatu kalijem.

Tijekom liječenja SPILAK, zbog povećanog izlučivanja tekućine i elektrolita, može doći do neravnoteže tekućine i elektrolita (uključujući hiponatremiju, hipomagnezemiju, hiperkloremiju, hiperkalcemiju), posebice kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom.

Zbog prevelike diureze može doći do hipovolemije i hiponatremije. Za vrijeme liječenja spironolaktonom može doći do hiponatremije, pogotovo ako je unos tekućine velik. Neravnoteža elektrolita može uzrokovati sljedeće: gubitak apetita, suhoću ustiju, žeđ, povraćanje, glavobolju ili pritisak u glavi, asteniju, omaglicu, pospanost, umor, poremećaje vida, apatiju, zbunjenost, opću slabost mišića, grčeve u mišićima (npr. grč u listu noge), poremećaje srčanog ritma i cirkulacije (vidjeti u dijelu nuspojave pod „Srčani poremećaji“). Zbog toga je bitno nadoknaditi neželjeni gubitak tekućine (npr. u slučaju povraćanja, proljeva, prekomjernog znojenja).

Posebno kod bolesnika s nepravilnim otkucajima srca, umorom ili slabošću mišića (npr. u nogama), treba uzeti u obzir mogućnost hiperkalemije. Nakon uzimanja velikih doza zabilježena je letargija i zbunjenost.

Stoga je indicirano redovito praćenje razine elektrolita u serumu (posebno kalija, natrija i kalcija). Razina kalija u krvi posebno se mora mjeriti na početku liječenja i tijekom produžene primjene SPILAK, kako bi se spriječile previsoke razine kalija u krvi. Moguća je pojava acido-bazne neravnoteže. SPILAK može izazvati hiperkloremičnu metaboličku acidozu ili može pogoršati takvo stanje.

Manje često: u krvi može doći do prolaznog povišenja razina tvari koje se normalno izlučuju urinom (urea, kreatinin).

Često: tijekom liječenja SPILAK može se pojaviti hiperuricemija. To kod bolesnika s predispozicijom može dovesti do napada gihta. Osim elektrolita u serumu, tijekom liječenja SPILAK također se moraju redovito kontrolirati razine uree, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi, kao i acido-bazna ravnoteža

Poremećaji nervnog sistema :

Manje često: glavobolja, pospanost, zbunjenost, ataksija, slabost, omaglica.

Gastrointestinalni poremećaji :

Manje često: suha usta, probavne smetnje (npr. smetnje gornjeg dijela probavnog sustava, mučnina, povraćanje, proljev, grčevi), krvarenje iz želuca i čir (ponekad praćen krvarenjem).

Hepatobilijarni poremećaji:

Vrlo rijetko: patološke promjene na jetri (hepatotoksičnost) uz porast jetrenih enzima i hepatitis potvrđen pretragom tkiva.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Manje često: crvenilo kože, svrbež, osip, urtikarija,

Vrlo rijetko: eritem i kožne promjene koje nalikuju na crveni lišaj (lichen ruber planus), gubitak kose i čak alopecija.

Nepoznato: pemfigoid. Zabilježen je sindrom nalik na eritematozni lupus. SPILAK može uzrokovati hirzutizam kod žena

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Manje često: grčevi u mišićima (grčevi u listu noge)

Vrlo rijetko: osteomalacija Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema: Tijekom liječenja SPILAK-om, u krvi može doći do privremenog povišenja koncentracije kreatinina i uree u serumu

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:

Često: ginekomastija kod muškaraca (u većini slučajeva reverzibilno), povećana osjetljivost bradavica i grudi kod muškaraca i žena.

Kod žena može doći do problema s menstruacijom, te u rijetkim slučajevima do mastodinije, krvarenja između menstruacija i amenoreje. SPILAK može uzrokovati hirzutizam kod žena.

Manje često: erektilna disfunkcija

Srčani poremećaji:

Kao rezultat prekomjerne diureze, zbog malog volumena cirkulirajuće krvi (hipovolemija) mogu se javiti glavobolja, omaglica, problemi s vidom, suha usta i žeđ, te problemi s cirkulacijom, hipotenzija, ortostatska neravnoteža, čak i cirkulatorni kolaps. Kao rezultat hipovolemije može doći do dehidracije ukoliko je izlučivanje urina izrazito povećano, te hemokoncentracije. Kao rezultat hemokoncentracije može se javiti povećana podložnost trombozi i emboliji, posebno kod starijih bolesnika.

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja:

Rijetko: SPILAK može dovesti do promjena u visini glasa, dubljeg glasa kod žena ili višeg kod muškaraca. Također se može javiti promuklost.

Promjene visine glasa su ireverzibilne kod nekih bolesnika, čak i nakon prestanka uzimanja SPILAK-a. Stoga treba razmotriti potrebu za liječenjem u usporedbi s rizikom, posebno kod osoba kojima je glas izuzetno važan u profesiji (npr. glumci, profesori).

Poremećaji imunološkog sustava / reakcije preosjetljivosti:

Manje često: alergijske reakcije koje se mogu pojaviti u vidu reakcija na koži i sluznicama (vidjeti nuspojave u dijelu „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu

(IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **ndl@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

U slučaju akutnog ili kroničnog predoziranja simptomi ovise o količini izgubljene tekućine i elektrolita.

Predoziranje može dovesti do hipotenzije, ortostatske neravnoteže te poremećaja elektrolita (hipo- ili hiperkalemija, hiponatremija).

Kao rezultat dehidracije i hipovolemije, značajan gubitak tekućine i natrija može uzrokovati pospanost i zbunjenost, poremećaje srčanog ritma, cirkulatorni kolaps, hemokoncentraciju s mogućnošću tromboze te akutno zatajenje bubrega. Brzi gubitak tekućine i elektrolita može dovesti do stanja delirija.

Hiperkalemija može dovesti do poremećaja srčanog ritma (npr. AV blok, atrijska fibrilacija, ventrikularna fibrilacija), zastoja srca, promjena u nalazu EKG-a (pojave visokih šiljatih T valova i proširenje QRS kompleksa), pada krvnog tlaka uz cirkulatorni kolaps, te neuroloških poremećaja (paraliza karakterizirana slabošću mišića, bezvoljnost, zbunjenost).

Liječenje u slučaju predoziranja:

U slučajevima predoziranja ili znakova hipovolemije (hipotenzija, ortostatska neravnoteža) liječenje SPILAK-om treba odmah prekinuti.

Ukoliko se predoziranje dogodilo nedavno, može se pokušati smanjiti daljnja apsorpcija lijeka s osnovnim mjerama za detoksikaciju (izazivanjem povraćanja, ispumpavanjem želuca) ili mjerama za smanjenje apsorpcije (davanjem aktivnog ugljena).

U ozbiljnim slučajevima, moraju se nadzirati vitalni parametri u uvjetima intenzivne njege, uz redovito mjerenje ravnoteže tekućine i elektrolita, acido-bazne ravnoteže i dušika u krvi (u obliku uree), uz ispravljanje nepravilnosti, ako je moguće.

Terapijske mjere

- za hipovolemiju i hiponatremiju: natrij i nadomjesci volumena

- za cirkulatorni kolaps: Trendelendburgov položaj, šok terapija (ako je potrebno)

- za hipokalemiju: nadomjestak kalija

- za hiperkalemiju: ozbiljni slučajevi hiperkalemije moraju se liječiti u uvjetima intenzivne njege.

Normalizacija odnosa vrijednosti intracelularnog i ekstracelularnog kalija:

Natrijev hidrogenkarbonat povećava stanični unos kalija direktnim mehanizmom: 50-100 ml i.v. infuzije sa 1-molarnom (8,4 %) otopinom natrijevog hidrogenkarbonata (početak djelovanja: kroz nekoliko minuta; trajanje djelovanja: nekoliko sati)

Unos kalija u stanicu posebno je stimuliran glukozom: npr. 200 ml infuzije sa 25% (1,4 mol/l) otopine glukoze i 25 i.j. običnog inzulina (jedna i.j. običnog inzulina na 2 g glukoze) i.v. tijekom 30-60 minuta (trajanje djelovanja: nekoliko sati).

Eliminacija viška kalija može se potaknuti:

Nakon gore spomenutih hitnih postupaka, treba potaknuti izlučivanje viška kalija iz tijela pomoću mjera s dugotrajnim učinkom. Ukoliko se ne uspije povećati izlučivanje putem bubrega (npr. injekcijom furosemda), treba odabrati ekstrarenalni put izlučivanja. U ovakvim slučajevima, preporučuje se oralna primjena kationske izmjene resina (npr. resonium A ili calcium resonium):

1g resina veže otprilike 1 mmol kalija u lumenu crijeva. Tako vezan, kalij se izlučuje fecesom.

Ukoliko se ekstracelularna koncentracija kalija ne uspije normalizirati gore navedenim mjerama, nužno je napraviti peritonealnu- ili hemodijalizu.

Nema specifičnog antidota. Poboljšanje se može očekivati nakon ukidanja lijeka.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Mehanizam dejstva

Spironolakton kompetitivno blokira vezanje aldosterona na receptore u citoplazmi. Stoga, aldosteron ne prodire u staničnu jezgru preko receptora te se tako sprječava sinteza proteina nastalih djelovanjem aldosterona. Na taj se način poništavaju glavni učinci aldosterona, reapsorpcija natrija i izlučivanje kalija.

Receptori aldosterona se nalaze i u bubrezima i izvan njih, tj. u žlijezdama slinovnicama i crijevima.

Spironolakton postaje djelotvoran samo u prisustvu endogenog ili egzogenog aldosterona. Djelovanje se prekida povećanjem koncentracije aldosterona.

Terapijske doze ne smanjuju ni stvaranje niti izlučivanje aldosterona. Spironolakton inhibira biosintezu aldosterona u izrazito visokim dozama.

Spironolakton povećava izlučivanje natrija i klorida, te u nešto manjoj mjeri kalcija. Smanjuje se izlučivanje kalija i amonijaka te stupanj kiselosti mokraće.

Spironolakton smanjuje izlučivanje magnezija kroz bubrege.

Kada se koristi sam, spironolakton ima samo blagi diuretski učinak. Natriureza se može još povećati dodatkom tiazida ili diuretika Henleove petlje

Spironolakton može povećati koncentraciju ureje u serumu uslijed smanjenja glomerularne filtracije.

Antihipertenzivni učinak je zabilježen kod hipermineralokortikosteriodnih sindroma te različitih oboljenja praćenih primarnim ili sekundarnim hiperaldosteronizmom.

Klinički vidljivi učinak se javlja postupno pri kontinuiranom davanju, a maksimalni učinak se postiže nakon 2 - 3 dana ili kasnije, a u nekim slučajevima se maksimalni diuretički učinak postiže tek nakon 2 tjedna.

Teška srčana insuficijencija

Randomizovana studija evaluacije dejstva Aldactona - spironolaktona (RALES studija) je multicentrična, duplo slijepa studija, u kojoj je bilo uključeno 1663 pacijenta sa ejakcionom frakcijom 35%, IV klasom srčane insuficijencije (NYHA) u toku 6 mjeseci i klasom insuficijencije III - IV u trenutku randomizacije.

97% pacijenata je uzimalo ACE inhibitore a 78% digoksin (u vrijeme sprovođenja studije β -blokatori nisu bili u širokoj upotrebi za liječenje srčane insuficijencije, i samo 15% je liječeno β -blokatorom). Iz studije su isključeni pacijenti čiji je serumski kreatinin bio $> 2,5$ mg/dL ili skorašnjim povećanjem od 25%, kao i pacijenti sa nivoom kalijuma $> 5,0$ mmol/L. Pacijenti su randomizovani 1:1 da primaju placebo ili spironolakton u dozi od 25 mg jednom dnevno, oralno. Pacijentima koji su tolerisali 25 mg jednom dnevno, doza je povećana na 50 mg jednom dnevno, ukoliko je to bilo potrebno. Pacijentima koji nisu tolerisali 25 mg jednom dnevno, doza je redukovana na 25 mg svakog drugog dana. Primarni cilj studije bio je smanjenje sveukupne smrtnosti. Studija je završena ranije, poslije praćenja od 24 mjeseca, zbog značajno smanjene smrtnosti. Spironolakton je smanjio rizik od smrtnosti za 30% u poređenju sa placebo (p < 0.001 ; CI (interval pouzdanosti) 18% do 40%). Spironolakton je takođe smanjio rizik od srčane smrti, iznenadne smrti, smrti usljed progresivne srčane insuficijencije za 31%, u odnosu na placebo (p < 0.001 ; CI 18% do 41%). kao i rizike od hospitalizacije zbog srčanih uzroka (definiran kao pogoršanje srčane insuficijencije, angine, ventrikularnih aritmija ili infarkta miokarda) do 30% (p $< 0,001$; 95%, CI 18% - 41%)

Spironolakton je prvenstveno smanjio rizik od srčane smrti iznenadna smrt i smrt od progresivnog zatajenja srca za 31% u odnosu na placebo (p $<0,001$; 95% interval pouzdanosti 18% - 42%).

Spironolakton je takođe smanjio rizik od hospitalizacije zbog srčanih uzroka Promjene u klasi NYHA u kraju studije se poboljšao kod 41% pacijenata i pogoršao kod 38% u odnosu na poboljšanje kod 33% i pogoršanje kod 48% u placebo grupi (p $< 0,001$).

Promjene u NYHA klasi bile su povoljnije sa spironolaktonom.

Ginekomastija ili bol u grudima su se javljali kod 10% muškaraca koji su bili liječeni spironolaktonom , u poređenju sa 1% muškaraca koji su primali placebo (p < 0.001). Incidenca teške hiperkalemije je bila niska u obje grupe pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Postoji nedostatak informacija o primjeni spironolaktona kod djece u kliničkim studijama. Nastaje kao

rezultat više faktora: mali broj studija sprovedenih kod djece, primjena spironolaktona u kombinaciji sa drugim lijekovima, mali broj pacijenata u svim studijama i sa različitim indikacijama. Preporučene doze kod djece su na osnovu kliničkog iskustva i studija slučajeva dokumentovanih u naučnoj literaturi.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Spironolakton se dobro resorbuje poslije oralnog unošenja, (približno 73%).

Distribucija:

Ovisno o metodologiji, vezanje spironolaktona i kanrenona na proteine plazme iznosi 90% (ekvilibracijska dijaliza) i 98 % (ultrafiltracija).

Biotransformacija

Spironolakton se nakon oralne primjene prvenstveno metabolizira u jetri i bubrezima u 7- α -spironolakton, kanrenon ili kanrenoat, 7- α -tiometil-spironolakton ili 6- β -hidroksi-7- α -tiometilspironolakton. U usporedbi s izvornom tvari, tri gore navedena metabolita imaju relativnu antimineralokortikoidnu aktivnost od 26, 68 i 33 %.

Nakon oralne primjene spironolaktona, vršna koncentracija spironolaktona u plazmi i njegovih metabolita mjerena je nakon 1 - 2 sata i otprilike nakon 2 - 3 sata.

Kod primjene niskih doza (50 do otprilike 200 mg), područje ispod krivulje koja prikazuje vremensku ovisnost koncentracije kanrenona u serumu, povećava se linearno s dozom, međutim više doze dovode do relativno nižih koncentracija, vjerojatno zbog smanjene enzimske konverzije spironolaktona u njegove metabolite.

Ravnotežne koncentracije kanrenona su između 50 i 188 ng/ml. Za kanrenon, ravnotežne koncentracije se postižu nakon približno 3 do 8 dana nakon dnevne primjene spironolaktona.

U bolesnika s cirozom jetre i ascitesom, ove koncentracije se postižu tek nakon 14 dana.

Eliminacija

Spironolakton se izlučuje većim dijelom u urin, a manjim putem žuči.

Udio nepromijenjenog spironolaktona je malen.

Metaboliti nađeni u urinu su ponajprije kanrenon i njegov glukuronidni ester, kao i 6- β -hidroksisulfoksid.

Nakon peroralne primjene jedne doze radioaktivno-označenog spironolaktona, radioaktivnost u mokraći iznosi 47-57%, a u stolici 35-41 % kroz 6 dana.

Nakon peroralne primjene spironolaktona, poluvijek života spironolaktona u serumu iznosi 1-2 sata, dok je eliminacija njegovih metabolita sporija. Završno vrijeme polueliminacije je približno 20 sati za kanrenon, otprilike 3 sata za 7- α -tiometil-spironolakton i približno 10 sati za 6- β -hidroksi-7- α -tiometil-spironolakton.

Istovremeno uzimanje hrane povećava apsorpciju spironolaktona, zbog 50% do 100%-tnog povećanja koncentracije izvorne tvari u serumu.

Spironolakton i njegovi metaboliti prolaze kroz placentarnu barijeru. Kanrenon prelazi u majčino mlijeko.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o primjeni lijeka u pedijatrijskoj populaciji. Preporučene doze kod djece su na osnovu kliničkog iskustva i studija slučajeva dokumentovanih u naučnoj literaturi.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Ispitivanja subkronične i kronične toksičnosti spironolaktona provedena su na različitim životinjskim vrstama (štakor, pas i majmun). U ispitivanju na štakorima kod primjene visokih doza utvrđen je porast adenoma tiroidne žlijezde i testisa u mužjaka.

Ispitivanja su pokazala da spironolakton nema mutagena svojstva. U dugoročnim ispitivanjima na štakorima, nije dokazano da spironolakton ima klinički značajan karcinogeni potencijal.

Kod primjene dnevne doze od približno 160 mg/kg tjelesne težine tijekom razdoblja gestacije ženki štakora, primijećeni su feminizacijski učinci na vanjskim genitalijama kod njihovih muških

potomaka. Neravnoteža hormona kod muških i ženskih potomaka (promjene u koncentraciji hormona u plazmi) primijećena je pri dozama od približno 80 mg/kg, dok je smanjenje veličine prostate primijećeno pri dozama od 40 mg/kg kod mladih mužjaka. Ispitivanja na štakorima i miševima nisu pokazala teratogeni učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- kalcijum hidrogenfosfat dihidrat,
- laktoza monohidrat,
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- povidon,
- koloidni silicijum dioksid
- natrijum škrobni glikolat,
- natrijum laurilsulfat,
- magnezijum stearat.

Film: Top mill Blue, Opadry II plavi bijeli (SPILAK 25 mg), Opadry II zeleni (SPILAK 50 mg), prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

SPILAK film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata i pogleda djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 25 mg spironolaktone u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 50 mg spironolaktone u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet

Spilak, film tableta, 30x25 mg: 04-07.3-2-7409/21 od 27.12.2022.

Spilak, film tableta, 30x50 mg:04-07.3-2-7410/21 od 27.12.2022.

9. Datum posljednje revizije teksta

27.12.2022.