

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СПІРОНОЛАКТОНСАНДОЗ®
(SPIRONOLACTONSANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: спіронолактон;

1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кальцію гідрофосфат дигідрат, повідон К 25, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Калійзберігаючі діуретики.

Код АТХ C03D A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Спіронолактон є конкурентним антагоністом альдостерону. Він впливає на дистальні канальці нирок.

Через блокаду альдостерону пригнічує затримку води та Na^+ та сприяє утриманню K^+ , що не тільки підвищує екскрецію Na^+ та Cl^- , та знижує екскрецію K^+ з сечею, а й знижує екскрецію H^+ . У результаті цього сечогінний ефект має також гіпотензивну дію.

Фармакокінетика

Абсорбція

Спіронолактон швидко абсорбується після перорального застосування приблизно на 73%. Абсорбція спіронолактону підвищується за умови прийому під час їди. Внаслідок цього концентрація основної речовини в сироватці крові підвищується на 50-100%

Розподіл

Зв'язування спіронолактону та канренону з білками плазми крові становить залежно від методу визначення 90% (метод рівноважного діалізу) або 98% (метод ультрафільтрації).

Метаболізм

Після перорального застосування спіронолактон має виражений ефект першого проходження та метаболізується переважно в печінці та нирках. Його основними метаболітами є 7- α -тіоспіронолактон, канренон або канреноат, 7- α -тіометилспіронолактон або 6- β -гідрокси-7- α -тіометилспіронолактон. Порівнянно з вихідною речовиною три метаболіти, вказані вище, мають відносно низьку антимінералокортикоїдну дію 26,68 та 33% відповідно.

Після перорального застосування максимальна концентрація спіронолактону в плазмі крові досягається через 1-2 години, а максимальна концентрація його метаболітів – через 2-3 години.

При низьких дозах (50-200 мг) площа під кривою залежності «концентрація-час» канренону підвищується у лінійному співвідношенні з дозою, тоді як вищі дози призводять до нижчих концентрацій, ймовірно, через ферментативне перетворення на метаболіти.

Рівноважна концентрація канренону знаходиться в межах 50-188 нг/мл і досягається приблизно через 3-8 днів після щоденного застосування спіронолактону. У пацієнтів з цирозом печінки та асцитами вона досягається лише через 14 днів.

Виведення з організму

Спіронолактон виводиться в основному з сечею та меншою мірою з жовчю. Співвідношення спіронолактону у незміненому вигляді є незначним. З сечею виводяться лише метаболіти, головним чином канренон та його глюкуроніду ефіру та 6-β-гідрокси-сульфоксид. Після застосування одноразової дози перорального спіронолактону з радіоактивною міткою 47-57% виводиться з сечею та 35-41% – з фекаліями протягом 6 днів.

Після перорального застосування спіронолактону період напіввиведення становить 1-2 години, тоді як метаболіти виводяться більш повільно.

Термінальний період напіввиведення для канренону становить приблизно 20 годин, приблизно 3 для 7-α-тіометилуспіронолактону та приблизно 10 годин для 6-β-гідрокси-7-α-тіометилуспіронолактону.

Спіронолактон та його метаболіти проходить через плацентарний бар'єр. Канренон виводиться з грудним молоком.

Клінічні характеристики.

Показання.

- ☐ Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів.
- ☐ Есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами).
- ☐ Цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом.
- ☐ Первинний гіперальдостеронізм.
- ☐ Набряки, зумовлені нефротичним синдромом.
- ☐ Гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії.

Препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин.
- Анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).
- Тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м² поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл).
- Гіперкаліємія.
- Гіпонатріємія.
- Хвороба Аддісона.
- Гіповолемія або зневоднення.

Не можна застосовувати одночасно з калійзберігаючими діуретиками і препаратами калію для попередження гіперкаліємії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного застосування спіронолактону та калієвмісних розчинів (наприклад калію хлориду), інгібіторів АПФ (наприклад каптоприлу, еналаприлу), антагоністів рецепторів ангіотензину-II, блокаторів альдостерону або калійзберігаючих діуретиків (триамтерен, амілорид), що може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові та розвитку тяжкої, і, ймовірно, небезпечної для життя гіперкаліємії.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, фуросеміду та спіронолактону може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності.

У разі додаткового прийому препаратів для зниження артеріального тиску може спостерігатись значне зниження тиску.

Інші діуретики: підвищений діурез та значне зниження артеріального тиску.

Холестирамін, хлорид амонію: підвищення ризику гіперкаліємії і гіперхлоремічного метаболічного ацидозу).

Імунодепресанти (такролімус і циклоспорин): підвищення ризику гіперкаліємії.

Трициклічні антидепресанти та антипсихотичні препарати можуть посилювати гіпотензивну дію Спіронолактону Сандоз®.

Антигіпертензивні препарати (особливо гангліоблокатори): може розвинути надмірна гіпотензія. Таким чином, дозу антигіпертензивних препаратів можна зменшити при додаванні до терапевтичної схеми Спіронолактону Сандоз® з подальшим корегуванням у разі необхідності.

Алкоголь, барбітурати або наркотичні препарати можуть потенціювати ортостатичну гіпотензію, спричинену спіронолактоном.

Пресорні аміни (норадреналін): спіронолактон зменшує їх дію. Це слід враховувати при проведенні місцевої або загальної анестезії із застосуванням цих препаратів.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), зокрема ацетилсаліцилова кислота, індометацин та мефенамінова кислота. підвищення ризику гіперкаліємії із супутнім зниженням діуретичної, натрійуретичної і антигіпертензивної дії спіронолактону. У пацієнтів, у яких під час терапії спіронолактоном розвивається гіповолемія або зневоднення, сумісне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) може викликати гостру ниркову недостатність.

Глюкокортикостероїди, адренотропний гормон (АКТГ): парадоксальне збільшення екскреції калію).

Дигоксин: спіронолактон може збільшувати період напіввиведення дигоксину, що може призвести до підвищення його вмісту в сироватці крові і розвитку глікозидної інтоксикації.

Препарати літію не слід призначати одночасно з діуретиками, оскільки вони знижують нирковий кліренс літію і можуть підвищити ризик інтоксикації.

Карбеноксолон може викликати затримку натрію і таким чином знижувати ефективність спіронолактону, можливе взаємне зниження ефективності препаратів. Застосування великої кількості лакриці має ефект, аналогічний дії карбеноксолону.

Карбамазепін: при одночасному прийомі зі спіронолактоном може викликати розвиток клінічно значущої гіпонатріємії.

Терфенадин у разі одночасного застосування зі спіронолактоном збільшує ризик розвитку шлуночкової аритмії через гіпокаліємію і дисбаланс інших електролітів.

Похідні кумарину: їх ефект послаблюється.

Трипторелін, бусерелін, гонадорелін: їх ефекти посилюються.

Неоміцин може затримувати абсорбцію спіронолактону.

Вплив на результати лабораторних досліджень: може очікуватися вплив на процес визначення концентрації дигоксину радіоімунологічними методами.

Одночасне застосування спіронолактону та інгібіторів АПФ (таких як каптоприл, еналаприл) пов'язане з ризиком значного зниження артеріального тиску, що може прогресувати до стану шоку, та з ризиком загострення порушення функції нирок, що в поодиноких випадках може призводити до гострої ниркової

недостатності. З метою уникнення можливого розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування застосування діуретиків слід припинити за 2-3 дні до початку терапії інгібіторами АПФ.

Особливості застосування.

Необхідно встановити ретельний моніторинг стану:

- пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв і/або креатинін сироватки крові в межах 1,2-1,8 мг/дл);
- пацієнтів з діатезом, ацидозом та/або гіперкаліємією, спричиненою основним захворюванням (наприклад, у разі цукрового діабету).
- пацієнтів з артеріальною гіпотензією.

Спіронолактон може підвищити ризик розвитку гіперкаліємії у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Терапія спіронолактоном може викликати транзиторне підвищення вмісту азоту сечовини сироватки крові, особливо у пацієнтів з уже наявними порушенням функції нирок і гіперкаліємією. Спіронолактон може викликати розвиток оборотного гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Таким чином, у пацієнтів із порушенням функції нирок і печінки, а також у пацієнтів літнього віку слід регулярно досліджувати біохімічні показники функції нирок, а також електролітний баланс.

Під час лікування спіронолактоном забороняється вживання алкоголю.

Необхідно уникати тривалого необґрунтованого застосування препарату, оскільки, за опублікованими даними, тривале застосування спіронолактону тваринам у максимальних дозах сприяло розвитку карциноми, мієлоїдної лейкемії.

Одночасне застосування спіронолактону та калійзберігаючих діуретиків (наприклад триамтерену, амілориду), калієвмісних розчинів або інгібіторів АПФ може призвести до гіперкаліємії, небезпечної для життя. У зв'язку з цим застосування вищевказаних препаратів не рекомендується.

У разі тяжкої ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації нижче 30 мл/хв і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл) спіронолактон є не тільки неефективним, а навіть шкідливим, оскільки швидкість клубочкової фільтрації буде і надалі знижуватись.

У разі порушення функції нирок (рівень сироваткового креатиніну знаходиться в межах 1,2-1,8 мг/дл та кліренсу креатиніну - в межах 60-30 мл/хв.) та одночасного застосування препаратів, які можуть підвищувати рівень калію в крові, терапію спіронолактоном слід проводити за умови регулярного моніторингу рівня калію в крові.

Під час лікування спіронолактоном електролітний баланс сироватки (головним чином калій, натрій, кальцій, бікарбонат), креатинін сироватки крові, сечовина та сечова кислота, які зазвичай виводяться з сечею, а також кислотнo-лужний стан слід регулярно контролювати.

Втрата маси тіла, спричинена підвищенням сечовиділення, не повинна перевищувати 1 кг/добу, незалежно від об'єму сечовиділення.

Внаслідок хронічного зловживання діуретиками може з'являтися псевдосиндром Барттера з набряками. Набряки є вираженням збільшення реніну, наслідком чого є вторинний гіперальдостеронізм.

Спіронолактон може впливати на результати деяких діагностичних тестів (наприклад визначення концентрації дигоксину в сироватці крові шляхом радіоімунного аналізу (RIA), кортизолу плазми та епінефрину).

Під час лікування спіронолактоном пацієнтам слід вживати достатню кількість рідини.

Застосування Спіронолактону Сандоз® може спровокувати хибнопозитивний результат допінг-контролю.

Неправильне застосування препарату Спіронолактон Сандоз® як допінгу може зашкодити здоров'ю.

Інформація для пацієнтів, хворих на діабет

Одна таблетка містить менше 0,01 хлібної одиниці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Спіронолактон не слід застосовувати у період вагітності та годування груддю.

Достатніх даних щодо застосування спіронолактону вагітним жінкам немає. В експериментах на тваринах спостерігалась фемінізація статевих органів потомства чоловічої статі та гормональні розлади у потомства чоловічої та жіночої статі. У людей спостерігались антиандрогенні ефекти. У зв'язку з цим спіронолактон протипоказаний у період вагітності.

Невідомо, чи виводиться спіронолактон з грудним молоком. Фармакологічно активний метаболіт канреноат виводиться у грудне молоко (показник концентрації у грудному молоці-плазмі дорівнює 0,7). У зв'язку з цим спіронолактон протипоказаний під час годування груддю. За необхідності у лікуванні годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У початковому періоді застосування спіронолактону, тривалість якого індивідуальна, забороняється керувати автомобілем та робочими механізмами, робота на яких пов'язана з підвищеним ризиком травматизму.

Спосіб застосування та дози.

Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму.

Первинний гіперальдостеронізм

У разі діагностованого первинного гіперальдостеронізму препарат можна призначати при підготовці до операції у добовій дозі 100-400 мг. Пацієнтам, яким операція не планується, препарат можна застосовувати як тривалу підтримуючу терапію у найменшій ефективній дозі, яку визначають індивідуально. В описаній ситуації початкову дозу можна знижувати кожні 14 днів до досягнення мінімальної ефективної дози. У разі тривалого застосування рекомендується застосовувати у комбінації з діуретиками інших груп для зменшення побічних ефектів.

Набряки (застійна серцева недостатність, нефротичний синдром)

Дорослі: початкова добова доза становить 100 мг (25-200 мг) і застосовується за 1 або 2 прийоми. У разі призначення більш високих доз Спіронолактон Сандоз® можна приймати у комбінації з іншими групами діуретиків, що діють у більш проксимальних відділах ниркових каналців. У цьому випадку дозування Спіронолактону Сандоз® слід коригувати.

Цироз печінки, що супроводжується асцитом або набряками

Якщо співвідношення Na^+/K^+ у сечі більше 1, початкова добова і максимальна добова дози становлять 100 мг. Якщо це співвідношення менше 1, початкова добова доза становить 200 мг, максимальна – 400 мг/добу.

Підтримуючу дозу слід визначати індивідуально.

Есенціальна артеріальна гіпертензія

Початкова добова доза, що призначається за 1 або 2 прийоми, становить 50-100 мг, її слід приймати у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Терапію продовжують протягом щонайменше двох тижнів, оскільки до кінця цього періоду досягається максимальний антигіпертензивний ефект. Потім величину дози слід корегувати індивідуально, залежно від досягнутого ефекту.

Гіпокаліємія

Пацієнті, яким недостатньо харчових добавок з K^+ або інших методів калієзамісної терапії, препарат приймають у добовій дозі 25-100 мг.

Діти

Рекомендована початкова доза для дітей становить 1–3 мг спіронолактону на 1 кг маси тіла за 1 або 2 прийоми щодня протягом 5 днів. У разі необхідності застосування препарату дітям до 3 років таблетку необхідно подрібнити, розчинити та дати випити дитині у вигляді суспензії.

За умови продовження лікування дозу слід зменшувати, утримуючи досягнутий ефект від препарату.

Пацієнти літнього віку

Рекомендується розпочинати лікування з нижчих доз з подальшим поступовим збільшенням до досягнення максимального ефекту. Слід брати до уваги наявні печінкові і ниркові порушення, оскільки вони впливають на метаболізм препарату та його екскрецію.

Спіронолактон Сандоз[®] 100 мг

У зв'язку з високим вмістом діючої речовини, Спіронолактон Сандоз[®] (100 мг) не підходить для лікування дітей.

Спосіб і тривалість застосування.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад, склянкою води).

Тривалість лікування залежить від типу і тяжкості захворювання. Тривалість лікування має бути якомога коротшою. Необхідність у довготривалому лікуванні спіронолактоном слід час від часу перевіряти.

Діти.

Спіронолактон Сандоз[®], таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці.

У зв'язку з високим вмістом діючої речовини, Спіронолактон Сандоз[®], таблетки по 100 мг не підходить для лікування дітей.

Передозування.

Симптоми

Сонливість/млявість, сплутаність свідомості та електролітні порушення.

Лікування

Симптоматичне, специфічного антидоту не існує. Слід підтримувати водно-електролітний і кислотно-лужний баланси шляхом призначення діуретиків, що виводять калій; парентерально введення глюкози з інсуліном, у складних випадках – проведення гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антианδροгенну дію спіронолактону.

Побічні реакції наведено за класами систем органів відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA з використанням визначень частоти MedDRA:

дуже часто (1/10)

часто (1/100 до < 1/10)

нечасто (1/1,000 до < 1/100)

рідко (1/10,000 до < 1/1,000)

дуже рідко (< 1/10000)

невідомої частоти (не можна встановити за наявними даними).

Побічні реакції за системами органів, згідно з MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомої частоти
З боку крові та лімфатичної системи					Тромбоцитопенія, агранулоцитоз, еозинофілія	
З боку імунної системи				Гіперчутливість		
Ендокринні порушення					Гірсутизм	
З боку обміну речовин та харчування	Гіперкаліємія ¹	Гіперкаліємія ²		Гіпонатріємія, дегідратация, порфірія		Гіперхлоремічний ацидоз
З боку психіки			Сплутаність свідомості			
З боку нервової системи			Сонливість ³ , головний біль, вертиго		Параліч, параплегія	Атаксія, запаморочення
З боку серцево - судинної системи	Аритмії ⁴				Васкуліт	Гіпотензія
З боку дихальної системи					Зміна тембру голосу	

З боку травної системи		Нудота, блюван-ня	Сухість у роті, кишкові колики.	Гастрит, виразка, шлункова кровотеча, біль у шлунку, діарея		
З боку гепатобіліарної системи					Гепатит, гепатотоксич-ність	Порушення функції печінки
З боку шкіри та її похідних				Висипання, свербіж, кропив'ян-ка, екзантема, уртикарія, еритема	Алопеція, екзема, кільце-подібна еритема, вовчакопо-дібні ураження шкіри, гірсутизму у жінок	Гіпертри-хоз, гіперемія, синдром Стівенса-Джонсона ⁶
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			Судоми м'язів нижніх кінцівок		Остеомаляція	
З боку сечовидільної системи					Гостра ниркова недостат-ність	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Зниження лібідо, еректильна дисфунк-ція, гінекомас-тія (у чоловіків), підвищена	Безплід-дя ^б	Порушення статевої потенції			Доброякіс-ні пухлини молочних залоз, аменорея ⁷

Системні порушення	чутливість сосків та болючість молочних залоз, збільшення молочної залози, менструальні порушення у жінок		Астенія, втома			
Зміни лабораторних показників					Підвищення вмісту сечовини сироватки крові	

¹ У пацієнтів із нирковою недостатністю і тих, хто отримує препарати калію.

² У пацієнтів літнього віку, діабетиків і таких, хто отримує інгібітори АПФ.

³ У пацієнтів із цирозом печінки.

⁴ У пацієнтів з нирковою недостатністю і тих, хто отримує препарати калію.

⁵ У разі використання високих доз (450 мг на добу).

⁶ В окремих випадках.

⁷ Дозозалежна.

Метаболізм та порушення травлення

Під час застосування спіронолактону гіперкаліємія, небезпечна для життя, може виникати головним чином у пацієнтів з порушенням функції нирок. Це може викликати такі симптоми, як параліч м'язів (гіперкаліємічний параліч) та аритмія. У зв'язку з цим слід уникати додаткового прийому препаратів калію, інших калійзберігаючих діуретиків або раціону, збагаченого калієм.

У разі порушення функції нирок, порушення водно-електролітного балансу (гіпонатріємія, гіпомагнезіємія, гіперхлоремія, гіперкальціємія тощо) можуть виникати внаслідок підвищеної екскреції води та електролітів.

В результаті надмірного діурезу у пацієнтів може розвиватись гіповолемія та гіпонатріємія. Гіпонатріємія може виникати, головним чином, після надмірного споживання води під час прийому спіронолактону. Внаслідок порушення балансу електролітів у крові можуть спостерігатись втрата апетиту, сухість у роті,

спрага, блювання, головний біль або припливи крові до голови, астенія, вертиго, сонливість, втомлюваність, розлади зору, апатія, сплутаність свідомості, загальна міастенія, міоспазм (судоми в задній частині гомілок), а також аритмія та розлади кровообігу (див. побічні реакції «Порушення з боку серця»). У зв'язку з цим необхідно врівноважити небажану втрату рідини (наприклад, внаслідок блювання, діареї, гіпергідроз).

У разі нерегулярного пульсу, втомлюваності або міастенії (наприклад, в ногах) слід розглянути можливість виникнення гіперкаліємії. Після прийому високих доз спостерігались млявість та сплутаність свідомості.

Слід регулярно перевіряти електролітний баланс сироватки крові (особливо калію, натрію та кальцію).

На початку терапії та протягом тривалого застосування спіронолактону, слід контролювати рівень калію в сироватці крові через рівні проміжки часу з метою запобігання виникненню надлишкового калію в крові.

Можливі розлади кислотно-лужного балансу. Спіронолактон може викликати або загострити гіперхлоремічний метаболічний ацидоз.

Про випадки оборотного підвищення рівня концентрації азотних сполук, що зазвичай виводяться з сечею (сечовина, креатинін) повідомлялось нечасто.

Спостерігались часті випадки гіперурекемії під час терапії спіронолактоном. Це може призвести до розвитку гострої подагри у схильних до неї пацієнтів.

Концентрації сечовини, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові, а також кислотно-лужний баланс та водно-електролітну рівновагу під час терапії спіронолактоном необхідно регулярно перевіряти.

Порушення з боку серця

В результаті надмірного діурезу через гіповолемію можуть виникати головний біль, вертиго, розлади зору, сухість у роті та спрага, а також ортостатична дисрегуляція або раптове зниження артеріального тиску, що прогресує до судинної недостатності.

У разі надмірного діурезу, зневоднення та як результат гіповолемії, можливе зменшення обсягу плазми, у результаті чого у літніх пацієнтів може спостерігатись підвищення ризику розвитку тромбозу та емболії.

При застосуванні спіронолактону може підвищитись концентрація креатиніну сироватки крові та сечовини. Підвищене продукування сечі може призвести до погіршення стану або загострення існуючих розладів у пацієнтів з обструкцією сечовивідних шляхів.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 або 3 або 6 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ/
Salutas Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Отто-Вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Німеччина/
Otto-Von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Germany.