

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aldactone 25 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 25 mg spironolaktona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna obložena tableta sadrži 182,500 mg laktoze hidrat, 5,975 mg glukoznog sirupa i 111,142 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugla, svijetlo-plava obložena tableta, promjera 9,8 mm do 10,4 mm i visine 4,7 mm do 5,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Primarni hiperaldosteronizam, kada nema indikacija za operativni zahvat
- Edemi i/ili ascites, u stanjima praćenim sekundarnim hiperaldosteronizmom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba prilagoditi dozu svakom pojedinom bolesniku, ovisno o težini i stupnju bolesti.

Preporučuju se sljedeće doze:

Odrasli

Za odrasle postoje obložene tablete s većom količinom djelatne tvari (50 mg i 100 mg spironolaktona).

Za odrasle je početna doza 100 – 200 mg spironolaktona dnevno tijekom 3 – 6 dana.

Ukoliko učinak nije zadovoljavajući, doza se može povećati do najviše 400 mg spironolaktona dnevno.

Doza od 50 – 100 mg spironolaktona do najviše 100 – 200 mg spironolaktona obično je dovoljna kao doza održavanja.

U dozi održavanja doziranje može biti svakodnevno, ali, ovisno o potrebi, dozu održavanja se može davati i svaki drugi ili svaki treći dan.

Pedijatrijska populacija

Za djecu je preporučena početna doza 3 mg spironolaktona/kg tjelesne težine dnevno, tijekom 5 dana. Po potrebi, dozu se može povećati do 9 mg spironolaktona/kg tjelesne težine/dan, dok se ne postigne klinički učinak.

Za daljnje liječenje treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, kojom će se održavati postignuti učinak.

Budući da se Aldactone 25 tablete ne mogu lomiti, zbog svoje veličine (9,8 do 10,4 mm dužine i 4,7 do 5,5 mm širine) nisu namijenjene djeci mlađoj od 6 godina, niti djeci koja teže manje od 17 kg zbog količine djelatne tvari koju sadrže.

Način primjene

Obloženu tabletu treba progutati cijelu (ne žvakati) uz dovoljnu količinu vode (npr. uz čašu vode).

Trajanje liječenja ovisi o prirodi i težini bolesti. Liječenje treba skratiti na najkraći mogući period. Potrebu dugotrajnog liječenja treba redovito ponovno procjenjivati.

Spironolakton se ne bi smio primjenjivati kod djece dulje od 30 dana.

4.3 Kontraindikacije

Aldactone 25 se ne smije koristiti kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- anurije,
- akutnog zatajenja bubrega,
- 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),
- hiperkalemije,
- hiponatremije,
- trudnoće i dojenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne mjere opreza su potrebne u sljedećim slučajevima:

- kod blagog oštećenja bubrežne funkcije (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 Aldactone 25 koristi u kombinaciji s diureticima koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren), preparatima koji sadrže kalij ili ACE inhibitorima, može doći do razvoja po život opasne hiperkalemije. Stoga se ne preporučuje kombinacija ovih lijekova s Aldactone 25.

U slučaju postojanja teškog oštećenja funkcije bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min i/ili kreatinin u serumu iznad 1,8 mg/dl), Aldactone 25 nije samo neučinkovit, već može biti i štetan, jer dovodi do dodatnog snižavanja glomerularne filtracije.

U slučaju oštećenja bubrega s vrijednostima kreatinina u serumu između 1,2 i 1,8 mg/dl i klirensom kreatinina između 60 ml/min i 30 ml/min) – kao i kod istovremenog uzimanja lijekova koji mogu uzrokovati porast razine kalija u krvi – liječenje Aldactonom 25 treba primijeniti samo uz redovito praćenje razine kalija u krvi.

Tijekom liječenja Aldactonom 25 potrebno je redovito pratiti sljedeće parametre: elektrolite u serumu (posebno kalij, natrij, kalcij, bikarbonate), serumske vrijednosti 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, bez obzira na količinu izlučene mokraće.

Kod kronične zlouporabe diuretika, može doći do pojave pseudo-Bartterovog sindroma i nastanka edema. Ovi edemi su znak povišenja renina, koji za posljedicu ima razvoj sekundarnog hiperaldosteronizma.

Aldactone 25 može utjecati na rezultate nekih dijagnostičkih testova (npr. RIA testovi za određivanje razine digoksina u serumu).

Tijekom liječenja s Aldactone 25 treba osigurati da bolesnici unose dovoljnu količinu tekućine u organizam.

Primjena Aldactone 25 može dati pozitivne rezultate doping testiranja. Uporaba Aldactone 25 kao doping sredstva može ugroziti zdravlje.

Bolesnici s rijetkim poremećajem malapsorpcije glukoza-galaktoze ne smiju koristiti Aldactone 25.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju koristiti Aldactone 25.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije fruktoze, malapsorpcijom glukoza-galaktoze ili nedostatkom saharoza-izomaltaze ne smiju koristiti Aldactone 25.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće su sljedeće interakcije s drugim lijekovima:

Istovremena primjena Aldactona 25 i lijekova koji sadrže kalij (npr. kalijev klorid), ACE inhibitora (npr. kaptopril, enalapril) ili diuretika koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid) može dovesti do 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 Aldactona 25 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.

Istovremena primjena ACE inhibitora, furosevida i spironolaktona može dovesti do akutnog zatajenja bubrega. Posebice je tijekom istovremenog liječenja Aldactonom 25 i ACE inhibitorima (npr. kaptopril, enalapril), kada postoji povećan rizik od značajnog pada krvnog tlaka, čak i šoka, kao i pogoršanja bubrežne funkcije, koje u rijetkim slučajevima može dovesti i do akutnog zatajenja bubrega. Stoga bi liječenje diureticima trebalo prekinuti 2 - 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorima, kako bi se izbjegao rizik pojave hipotenzije na početku liječenja.

Aldactone 25 može interferirati s učinkom karbenoksolona i obratno. Vezano uz to, velike količine sladića mogu djelovati na isti način kao i karbenoksolon.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. indometacin, acetilsalicilna kiselina), salicilati i fenitoin mogu oslabiti diuretički učinak Aldactona 25. Kod bolesnika kod kojih se razvija hipovolemija ili dehidracija tijekom liječenja Aldactonom 25, upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do akutnog zatajenja bubrega.

Kombinacija Aldactona 25 i drugih diuretika može dovesti do pojačane diureze i značajnog pada krvnog tlaka.

Kombinacija digoksina sa spironolaktonom može uzrokovati povišenje koncentracije digoksina u plazmi uslijed produženog vremena polueliminacije digoksina.

Aldactone 25 može interferirati s RIA testovima kojima se određuje koncentracija digoksina u krvi.

Neomicin može odgoditi apsorpciju Aldactona 25.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Aldactone 25 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 endokrinološke poremećaje kod muških i ženskih potomaka (pogledajte dio 5.3). Kod ljudi je primijećen antiandrogeni učinak. Spironolakton je stoga kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o tome izlučuje li se spironolakton u majčino mlijeko. Kanrenoat, farmakološki aktivni metabolit, je pronađen u majčinom mlijeku (omjer koncentracije u mlijeku/plazmi je 0,7). Stoga je spironolakton kontraindiciran i tijekom dojenja. Ukoliko je upotreba Aldactona 25 ipak neophodna, dojenje treba prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i kada se koristi prema uputama, ovaj lijek može utjecati na sposobnost reagiranja i tako narušiti sposobnost upravljanja vozilima, rada sa strojevima ili izvođenja opasnih radnji. Ovo se posebno odnosi na početak liječenja, povišenje doze, promjene terapije i interakcije s alkoholom.

4.8 Nuspojave

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)

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Manje često: trombocitopenija uzrokovana antitijelima induciranim sipironolaktonom

Rijetko: eozinofilija kod bolesnika s cirozom jetre, agranulocitoza.

Znakovi agranulocitoze mogu uključivati vrućicu i drhtanje, promjene na sluznicama i grlobolju.

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“).

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Često, posebno kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, može doći do po život opasne hiperkalemije nakon primjene Aldactona 25, koja može uzrokovati simptome mišićne paralize (hiperkalemična paraliza) i poremećaja srčanog ritma. Stoga treba izbjegavati nadoknadu kalija, diuretike koji štede kalij i hranu bogatu kalijem.

Tijekom liječenja Aldactonom 25, zbog povećanog izlučivanja tekućine i elektrolita, može doći do disbalansa tekućine i elektrolita (koji uključuju hiponatremiju, hipomagnezemiju, hiperkloremiju, hiperkalcemiju), posebice kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom.

Prevelika diureza može biti uzrok nastanka hipovolemije i hiponatremije.

Tijekom liječenja spironolaktonom moguć je razvoj hiponatremije, pogotovo nakon velikog unosa tekućine. Disbalans elektrolita može uzrokovati sljedeće simptome: gubitak apetita, suhoću usta, žeđ, povraćanje, glavobolju ili osjećaj pritiska 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 važno nadoknaditi svaki 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 posumnjati na 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). Posebno je važno redovito pratiti koncentraciju kalija u serumu na početku liječenja i tijekom produžene primjene Aldactona 25, kako bi se spriječila pojava previsoke razine kalija u krvi.

Moguć je i poremećaj acido-bazne ravnoteže.

Aldactone 25 može izazvati hiperkloremičnu metaboličku acidozu odnosno pogoršati njeno stanje.

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

Često: tijekom liječenja Aldactonom 25 može doći do pojave hiperuricemije. To kod bolesnika s predispozicijom može dovesti do napadaja gihta.

Stoga bi se tijekom liječenja Aldactonom 25 osim elektrolita u serumu, također trebalo redovito kontrolirati razinu ureje, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi, kao i acido-baznu ravnotežu.

Poremećaji živčanog sustava:

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Rijetko: Aldactone 25 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 Aldactona 25. To treba imati u vidu kod procjene koristi u odnosu na eventualni rizik, posebice kod osoba kojima je glas izuzetno važan u njihovoj profesiji (npr. glumci, profesori).

Srčani poremećaji:

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

Poremećaji probavnog sustava:

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

Poremećaji jetre i žuči:

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

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

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

Nepoznato: pemfigoid, teške reakcije kože kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ili DRESS-sindrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Zabilježen je sindrom nalik na eritematozni lupus.

Aldactone 25 može uzrokovati hirzutizam kod žena.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

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

Vrlo rijetko: osteomalacija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Tijekom liječenja Aldactonom 25 može doći do privremenog povišenja koncentracije kreatinina i uree u serumu.

Nepoznato: akutna ozljeda bubrega

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Često: ginekomastija kod muškaraca (u većini slučajeva reverzibilna), povećana osjetljivost bradavica te osjećaj napetosti u grudima kod muškaraca i žena.

Kod žena može doći do poremećaja menstrualnog ciklusa, a u rijetkim slučajevima do pojave mastodinije, krvarenja između menstruacija i amenoreje.

Aldactone 25 može uzrokovati hirzutizam kod žena.

Manje često: erektilna disfunkcija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.*

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja:

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-u (pojave visokih šiljatih T valova i proširenje QRS kompleksa), pada krvnog tlaka uz periferni kolaps cirkulacije, te neuroloških poremećaja (paraliza karakterizirana slabošću mišića, bezvoljnost, zbunjenost).

Liječenje u slučaju predoziranja:

U slučajevima predoziranja odnosno kod postojanja znakova hipovolemije (hipotenzija, ortostatska neravnoteža) liječenje Aldactonom 25 treba odmah prekinuti.

Ukoliko nije prošlo puno vremena od predoziranja može se pokušati smanjiti sistemska apsorpcija lijeka kako uklanjanjem lijeka iz želuca (izazivanjem povraćanja, ispiranjem želuca) tako i mjerama za smanjenje apsorpcije (davanjem aktivnog ugljena).

U teškim slučajevima predoziranja, potrebno je pratiti vitalne parametre u uvjetima intenzivne skrbi uz redovito mjerenje ravnoteže tekućine i elektrolita, acido-bazne ravnoteže i dušika u krvi (u obliku uree), uz ispravljanje nepravilnosti, koliko je to moguće.

Terapijske mjere

- za hipovolemiju i hiponatremiju: nadoknada natrija i volumena
- za cirkulatorni kolaps: Trendelenburgov položaj, terapija šoka (ako je potrebno)
- za hipokalemiju: nadoknada 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. kristalnog inzulina (jedna i.j. kristalnog 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. davanjem furosevida), treba odabrati ekstrarenalni put izlučivanja. U tu svrhu se preporučuje oralna primjena kationske izmjene resina (npr. resonium A ili calcium resonium): 1g smola veže otprilike 1 mmol kalija u lumenu crijeva. Tako vezan, kalij se izlučuje stolicom. Ukoliko se ekstracelularna koncentracija kalija ne uspije normalizirati gore navedenim mjerama, nužno je provesti peritonealnu- ili hemodijalizu.

Nema specifičnog antidota za spironolakton.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonist aldosterona
ATK oznaka: C03DA01

Mehanizam djelovanja

U završnom dijelu distalnih tubula i sabirnim kanalićima spironolakton kompetitivno blokira vezanje aldosterona na receptore u citoplazmi. Na taj način aldosteronu je onemogućeno prodiranje u staničnu jezgru preko svojih receptora i tako se sprječava sinteza proteina posredovanih djelovanjem aldosterona. Kao posljedica dolazi do poništavanja učinaka aldosterona, reapsorpcije natrija i izlučivanja kalija.

Receptori aldosterona se nalaze i u bubrežima i izvan njih, npr. u žlijezdama slinovnicama i crijevima.

Učinak spironolaktona je omogućen samo u prisustvu endogenog ili egzogenog aldosterona. Djelovanje mu se može poništiti povećanjem koncentracije aldosterona.

Terapijske doze ne utječu na stvaranje kao niti na izlučivanje aldosterona. Tek u izuzetno visokim dozama spironolakton inhibira biosintezu aldosterona.

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

Spironolakton smanjuje izlučivanje magnezija bubrežima.

Kada se koristi sam, spironolakton ima vrlo blagi diuretski učinak. Natriureza se može dodatno povećati dodavanjem tiazida ili diuretika Henleove petlje.

Smanjenjem glomerularne filtracije spironolakton može povećati koncentraciju ureje u serumu.

Antihipertenzivni učinak je zabilježen kod sindroma pojačanog lučenja mineralokortikoida odnosno različitih oboljenja praćenih primarnim ili sekundarnim hiperaldosteronizmom.

Klinički učinak tijekom kontinuirane primjene nastupa postupno i optimalni učinak se postiže nakon 2 - 3 dana ili kasnije. Maksimalni diuretički učinak postiže se u nekim slučajevima tek nakon 2 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija:

Nakon peroralne primjene spironolakton se brzo apsorbira (približno 73%).

Distribucija:

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

Biotransformacija:

Spironolakton ima vrlo izražen učinak prvog prolaska kroz jetru i nakon oralne primjene se prvenstveno metabolizira u jetri i bubrezima u 7- α -tiospironolakton, kanrenon ili kanrenoat, 7- α -tiometil-spironolakton ili 6- β -hidroksi-7- α -tiometil-spironolakton. U usporedbi s izvornim oblikom, prva tri gore navedena metabolita imaju relativnu antimineralokortikoidnu aktivnost od 26, 68 i 33 %.

Nakon oralne primjene spironolaktona, vršna koncentracija spironolaktona u plazmi izmjerena je nakon 1 - 2 sata, a njegovih metabolita 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 ne postižu niti nakon 14 dana.

Eliminacija:

Spironolakton se izlučuje većim dijelom u urinu, 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, vrijeme poluživota 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. Moguće je 50% do 100%-tno povećanje koncentracije izvorne tvari u serumu.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja nisu pokazala mutagene učinke spironolaktona. U dugoročnim ispitivanjima na štakorima, nije dokazan klinički značajan karcinogeni potencijal spironolaktona.

Kod primjene dnevne doze od približno 160 mg/kg tjelesne težine tijekom razdoblja gestacije ženki štakora, primijećeni su feminizacijski učinci na vanjskim genitalijama njihovih muških potomaka. Endokrinološki poremećaji kod mužjaka i kod ženki potomaka (promjene u koncentraciji hormona u plazmi) primijećeni su pri dozama od približno 80 mg/kg, dok je smanjenje veličine prostate uočeno pri dozama od 40 mg/kg kod mladih mužjaka. Ispitivanja na štakorima i miševima nisu pokazala teratogeni učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

škrob, prethodno geliran

natrijev laurilsulfat

natrijev škroboglikolat vrst A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

talk

magnezijev stearat

Ovojnica:

kaolin, teški

makrogol 35000

titanijev dioksid (E171)

povidon K25

saharoza

glukozni sirup

talk

montan glikolni vosak

indigo karmin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Karakterističan miris

Djelatna tvar može imati karakterističan miris; međutim to ne utječe na čistoću, podnošljivost ili učinkovitost lijeka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20 obloženih tableta (2x10) u PVC/Al blisteru, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-977451139

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. studeni 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. listopada 2023.