

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aldactone 50 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 obložena tableta sadrži 50 mg spironolaktona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna obložena tableta sadrži 244,00 mg laktoze hidrat, 6,71 mg glukoznog sirupa, 124,78 mg saharoze i 0,42 mg sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugla, zelena, šećerom obložena tableta, promjera 10,8 mm do 11,5 mm i visine 4,9 mm do 6,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Primarni hiperaldosteronizam, kada nema indikacija za operativni zahvat.
- Edemi i/ili ascites najčešće praćeni sekundarnim hiperaldosteronizmom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječnik treba odrediti dozu za svakoj pojedinog bolesnika, ovisno o ozbiljnosti i stanju bolesti.

Preporučene su sljedeće doze:

Odrasli

Za odrasle je početna doza 2 tablete Aldactona 50 jedan do dva puta dnevno (što odgovara 100 – 200 mg spironolaktona dnevno) tijekom 3 – 6 dana.

Ako učinak nije zadovoljavajući, doza se može povećati do najviše 8 tableta Aldactona 50 (što odgovara 400 mg spironolaktona dnevno).

Doza od 1 - 2 tablete Aldactona 50 (što odgovara 50 – 100 mg spironolaktona) do najviše 2 – 4 tablete Aldactona 50 (što odgovara 100 – 200 mg spironolaktona) obično je dovoljna kao doza održavanja.

Doza održavanja može biti dana na svakodnevno ili svaki drugi ili treći dan, po potrebi.

Pedijatrijska populacija

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

Za daljnje liječenje treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu.

Budući da se Aldactone 50 tablete ne mogu lomiti, zbog svoje veličine nisu namijenjene djeci mlađoj od 6 godina (10,8 do 11,5 mm dužine i 4,9 do 5,5 mm širine), niti za djecu koja teže manje od 25 kg zbog količine djelatne tvari koju sadrže.

Način primjene

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

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

Djeca se spironolakton na smije davati u periodima duljim od 30 dana.

4.3 Kontraindikacije

Aldactone 50 se ne smije koristiti kod:

- preosjetljivost 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:

- 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 Aldactone 50 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 Aldactonom 50.

Ukoliko bolujete od ozbiljne disfunkcije bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min i/ili kreatinin u serumu iznad 1,8 mg/dl), Aldactone 50 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 Aldactonom 50 treba primijeniti samo ako se redovito nadzire razina kalija u krvi.

Tijekom liječenja Aldactonom 50 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-Bartterovog sindroma i nastanka edema. Ovi edemi su znak povišenja renina, što može rezultirati sekundarnim hiperaldosteronizmom.

Aldactone 50 može utjecati na rezultate nekih dijagnostičkih testova (npr. RIA testova kojima se mjeri razina digoksina u serumu).

Tijekom liječenja Aldactonom 50 treba osigurati dovoljan unos tekućine u organizam.

Primjena Aldactona 50 može dati pozitivne rezultate doping testova.
Uporaba Aldactona 50 kao sredstva za doping može biti opasna po zdravlje.

Bolesnici s rijetkim poremećajem malapsorpcije glukoza-galaktoze ne smiju koristiti Aldactone 50.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju koristiti Aldactone 50.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem netolerancije fruktoze, malapsorpcijom glukoza-galaktoze ili nedostatkom saharoza-izomaltaze ne smiju koristiti Aldactone 50.

Ovaj lijek sadrži boju sunset yellow FCF, koja kod pojedinaca koji su posebno osjetljivi na navedenu tvar može uzrokovati reakcije slične alergiji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće su sljedeće interakcije s drugim lijekovima:

Istovremena primjena Aldactona 50 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 Aldactona 50 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.

Pri istovremenoj primjeni ACE inhibitora, furosemda i spironolaktona može doći do akutnog zatajenja bubrega. Posebice tijekom istovremenog liječenja Aldactonom 50 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.

Aldactone 50 može interferirati s učinkom karbenoksolona i obratno. Također, velike količine sladića mogu djelovati kao karbenoksolon.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. indometacin, acetilsalicilna kiselina), salicilati i fenitoin mogu oslabiti diuretički učinak Aldactona 50. Kod bolesnika kod kojih se razvija hipovolemija ili dehidracija za vrijeme liječenja Aldactonom 50, dodatna upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do akutnog zatajenja bubrega.

Kombinacija Aldactona 50 i drugih diuretika može dovesti do povećane diureze i značajnog smanjenja krvnog tlaka.

Kombinacija digoksina i spironolaktona može dovesti da povišenja koncentracije digoksina u plazmi uslijed produženog vremena polueliminacije digoksina.

Aldactone 50 može interferirati s RIA testovima kojima se određuje koncentracija digoksina u krvi.

Neomicin može odgoditi apsorpciju Aldactona 50.

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 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Aldactone 50 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

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 Aldactona 50 ipak nužna, dojenje treba prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i kada se koristi prema uputama, ovaj lijek može uvelike 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 spironolaktonom

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 oslabljenom bubrežnom funkcijom, može doći do po život opasne hiperkalemije nakon primjene Aldactona 50, što može uzrokovati simptome mišićne paralize (hiperkalemična paraliza) i poremećaja srčanog ritma. Stoga treba izbjegavati nadopunu kalija, diuretičke koji štede kalij i prehranu bogatu kalijem.

Tijekom liječenja Aldactonom 50, zbog povećanog izlučivanja tekućine i elektrolita, može doći do neravnoteže tekućine i elektrolita (uključujući hiponatremiju, hipomagneziju, 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 Aldactona 50, kako bi se spriječile previsoke razine kalija u krvi.

Moguća je pojava acido-bazne neravnoteže.

Aldactone 50 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 Aldactonom 50 može se pojaviti hiperuricemija. To kod bolesnika s predispozicijom može dovesti do napada gihta.

Osim elektrolita u serumu, tijekom liječenja Aldactonom 50 također se moraju redovito kontrolirati razine uree, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi, kao i acido-bazna ravnoteža.

Poremećaji živčanog sustava:

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Rijetko: Aldactone 50 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 50. Stoga treba razmotriti potrebu za liječenjem u usporedbi s rizikom, posebno kod osoba kojima je glas izuzetno važan u profesiji (npr. glumci, profesori).

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 hemokonzentracije. Kao rezultat hemokonzentracije može se javiti povećana podložnost trombozi i emboliji, posebno 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 čir (ponekad praćen krvarenjem).

Poremećaji jetre i žuči:

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

Poremećaji 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, 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 50 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 50, u krvi 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 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.

Aldactone 50 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-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 Aldactonom 50 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: Trendelenburgov 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 furosemida), 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 za spironolakton.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonist aldosterona

ATK oznaka: C03DA01

Mehanizam djelovanja

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.

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 se nakon oralne primjene 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 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 enzimске 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 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, 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.

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 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 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)

quinoline yellow (E104)

sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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 (2x10) obloženih tableta 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-496664168

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

9. siječnja 2025.