

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

- anurija
- smanjenje ekskretorne bubrežne funkcije
- akutna bubrežna insuficijencija
- hiperkalemija
- Adisonova bolest
- preosjetljivost na lijek ili bilo koji sastojak tablete (vidjeti dio 6.1.)
- istovremena primjena lijeka eplerenon ili drugih diuretika koji štede kalijum.

Spironolakton je kontraindikovan kod djece sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Spironolakton tablete se ne smiju primjenjivati istovremeno sa drugim diureticima koji štede kalijum, a suplementacija kalijumom se ne smije primjenjivati rutinski dok traje terapija spironolaktonom, s obzirom da može doći do hiperkalemije.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Disbalans tečnosti i elektrolita

Status tečnosti i elektrolita treba redovno pratiti, posebno kod starijih osoba kod kojih postoji značajno oštećenje funkcije bubrega ili jetre.

Hiperkalemija se može javiti kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili prekomjernim unosom kalijuma, koja može dovesti do teških srčanih poremećaja koji se mogu završiti smrtnim ishodom. Kada se javi hiperkalemija treba prekinuti sa uzimanjem spironolaktona i ako je neophodno primijeniti aktivne mjere da bi se smanjio nivo kalijuma u serumu na normalne vrijednosti (vidjeti dio 4.3.).

Reverzibilna hiperhloremička metabolička acidoza, obično udružena sa hiperkaliemijom, može se javiti kod nekih pacijenata sa dekompenzovanom cirozom jetre, čak i kada je bubrežna funkcija očuvana. Istovremena primjena spironolaktona sa drugim diureticima koji štede kalijum, ACE inhibitorima, angiotenzin II antagonistima, blokatorima aldosterona, heparinom, niskomolekularnim heparinom, suplementima kalijuma ili solima koje sadrže kalijum, ishrana bogata kalijumom može dovesti do nastanka teške hiperkalijemije.

Urea

Reverzibilno povećanje uree u krvi nije rijetka pojava, naročito pri upotrebi lijeka kod pacijenata koji imaju smanjenu bubrežnu funkciju.

Hiperkalemija kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom

Hiperkalemija može dovesti do smrtnog ishoda. Neophodna je redovna kontrola nivoa kalijuma u serumu kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom na terapiji spironolaktonom. Izbjegavati primjenu drugih diuretika koji štede kalijum. Takođe, izbjegavati primjenu oralnih suplemenata kalijuma kod pacijenata kod kojih je nivo kalijuma > 3,5 mmol/L. Preporučeni monitoring nivoa kalijuma i kreatinina je sljedeći: jednom nedjeljno prilikom uvođenja spironolaktona u terapiju ili povećavanja doze, jednom mjesečno u toku prva tri mjeseca, zatim na svaka tri mjeseca u toku godine, i na kraju na svakih šest mjeseci. Prekinuti terapiju ukoliko je nivo kalijuma > 5 mmol/L ili je vrijednost kreatinina > 4 mg/dL (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Neophodan je oprez pri primjeni diuretika koji štede kalijum kod pedijatrijskih pacijenata sa blagom bubrežnom insuficijencijom zbog rizika od nastanka hiperkalemije. Spironolakton je kontraindikovani kod djece sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

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 lijekova za koje se zna da uzrokuju hiperkalemiju sa spironolaktonom može dovesti do teške hiperkalemije. Takođe istovremena primjena trimetoprim/sulfametoksazol (co-trimoksazol) sa spironolaktonom može dovesti do klinički značajne hiperkalemije.

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.

Pored toga što potencira dejstvo diuretika, spironolakton pojačava i djelovanje drugih antihipertenziva, tako da je takođe neophodno smanjenje njihove doze.

ACE inhibitori smanjuju produkciju aldosterona, stoga se ne smiju davati sa spironolaktonom, naročito kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom.

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. 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.

Spironolakton može uticati na testove za određivanje koncentracije digoksina u plazmi.

Spironolakton ubrzava metabolizam antipirina.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Spironolakton ili njegovi metaboliti mogu da prolaze placentalnu barijeru. Sa spironolaktonom primijećena je feminizacija mužjaka fetusa pacova.

Upotreba spironolaktona kod trudnica zahtijeva procjenu odnosa potencijalne koristi i štete po majku i fetus.

Dojenje

Metaboliti spironolaktona su detektovani u majčinom mlijeku. Ako se smatra neophodnom primjena spironolaktona, treba započeti alternativni način ishrane odojčadi.

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.

4.8. Neželjena dejstva

Ginekomastija se može razviti tokom primjene spironolaktona. Izgleda da je razvoj ginekomastije u vezi sa dozom i trajanjem terapije i obično je reverzibilna kada se prekine sa uzimanjem lijeka. U rijetkim slučajevima može perzistirati malo uvećanje grudi.

Sljedeća neželjena dejstva se javljaju pri upotrebi spironolaktona:

Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe): benigni tumori dojke

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema: leukopenija (uključujući agranulocitozu), trombocitopenija

Poremećaji metabolizma i ishrane: poremećaji elektrolita, hiperkalemija

Psihijatrijski poremećaji: promjene libida, konfuzija

Poremećaji nervnog sistema : ošamućenost

Gastrointestinalni poremećaji : gastrointestinalne smetnje, mučnina

Hepatobilijarni poremećaji: poremećaj funkcije jetre

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva: Stevens-Johnson sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), osip na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), alopecija, hipertrichoza, svrab, osip, urtikarija, pemfigoid

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva: grčevi u nogama

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema: akutna bubrežna insuficijencija

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki: menstrualni poremećaji, bol u predjelu dojke

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene: slabost

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: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Manifestacije kod akutnog predoziranja su: pospanost, mentalna konfuzija, ošamućenost, muka, povraćanje, dijareja. Hiponatremija ili hiperkalemija se mogu javiti ali je malo vjerovatno da su u vezi sa akutnim predoziranjem.

Hiperkalijemija se manifestuje parestezijom, slabošću, flakcidnom paralizom ili mišićnim spazmom. Ove simptome nekada je teško razlikovati od simptoma hipokalijemije. EKG promjene su najraniji specifični znaci poremećaja nivoa serumskog kalijuma.

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

Opšte suportivne mjere podrazumijevaju nadoknadu tečnosti i elektrolita.

U slučaju hiperkalijemije odmah prekinuti terapiju, smanjiti unošenje kalijuma i dodati diuretike koji pomažu ekskreciju kalijuma, dati infuziju glikoze sa insulinom ili jedan od postojećih preparata oralnih jonskih izmjenjivača.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Mehanizam dejstva

Spironolakton je kompetitivni antagonist aldosterona, povećava ekskreciju natrijuma, a smanjuje gubitak kalijuma u distalnom renalnom tubulu. Ima postepeno i produženo dejstvo.

Teška srčana insuficijencija

Randomizovana studija evaluacije dejstva Aldactona - spironolaktona (RALES studija) je multicentrična, duplo slijepa studija, u kojoj je bilo uključeno 1663 pacijenta sa ekekcionom 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 18% do 40%). Spironolakton je takođe smanjio rizik od srčane smrti, iznenadne smrti, smrti usljed progresivne srčane insuficijencije kao i rizike od hospitalizacije zbog srčanih uzroka.

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

Spironolakton se dobro resorbuje poslije oralnog unošenja. Brzo se metaboliše do aktivnih metabolita kanrenona (20%) i sulfur-tiometilspironolaktona (80%). Iako je poluvrijeme eliminacije samog spironolaktona u plazmi kratko (oko 1,3 sata), poluvrijeme eliminacije aktivnih metabolita je znatno duže (od 2,8 do 11,2 sata).

Eliminacija metabolita se primarno vrši putem urina a sekundarno putem bilijarne ekskrecije fetesom. Nakon primjene 100 mg spironolaktona 15 dana, kod zdravih dobrovoljaca (koji nisu gladovali), t_{max}, (vrijeme za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi), C_{max} (maksimalna koncentracija) i poluvrijeme eliminacije (t_{1/2}) za spironolakton je 2.6 sati, 80 ng/mL, i 1.4 sati. Za 7-alfa-(tiometil) spironolakton i kanreon, t_{max} je 3.2 sata i 4.3 sata, C_{max} je 391 ng/mL i 181 ng/mL, i t_{1/2} je 13.8 i 16.5 sati.

Bubrežno dejstvo jedne doze spironolaktona dostiže svoj vrh nakon 7 sati i aktivnost traje najmanje 24 sata.

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

Karcinogenost: Spironolakton prouzrokuje tumore kod pacova kada se upotrebljavaju visoke doze tokom dužeg vremenskog perioda. Značaj ovih nalaza u odnosu na kliničku primjenu nije jasan. Dugotrajna primjena spironolaktona kod mladih osoba zahtjeva pažljivu procjenu odnosa eventualne koristi i rizika od upotrebe lijeka.

Spironolakton ili njegovi metaboliti mogu da prolaze placentalnu barijeru

Pri upotrebi spironolaktona primjećena je feminizacija mužjaka fetusa pacova.

Upotreba spironolaktona kod trudnica zahtjeva procjenu odnosa potencijalne koristi i štete po majku i fetus.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

Film: Opadry II plavi (**SPILAK 25 mg**), Opadry II zeleni (**SPILAK 50 mg**), prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

SPILAK film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 50 mg spironolaktona 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: 04-07.3-2-4704/16 od 21.04.2017.

Spilak, film tableta, 30x50 mg:04-07.3-2-4705/16 od21.04.2017.