

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPIRONOL, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 50 mg spironolaktonu (*Spironolactonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 118,50 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane, barwy prawie białej do kremowej, obustronnie wypukłe, okrągłe, o średnicy około 9 mm, z oznaczeniem „50” na jednej stronie i z linią podziału wytłoczoną po drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zastoinowa niewydolność serca.
- Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem.
- Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego.
- Zespół nerczycowy.
- Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu.
- Leczenie nadciśnienia tętniczego, jako dodatkowy produkt leczniczy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Leczenie dzieci należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry. Dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zastoinowa niewydolność serca z obrzękiem

W leczeniu obrzęków zaleca się zastosowanie dawki początkowej spironolaktonu 100 mg/dobę podawanej w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych, jednak zakres dawek może wynosić od 25 mg do 200 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Pacjenci z ciężką niewydolnością serca (klasy III-IV wg NYHA)

Na podstawie danych uzyskanych w badaniu RALES (ang. *Randomized Aldactone Evaluation Study* – patrz także punkt 5.1), należy rozpocząć leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg raz na dobę w skojarzeniu ze standardową terapią, jeżeli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤ 5 mEq/L, a stężenie kreatyniny w surowicy

wynosi $\leq 2,5$ mg/dL. Jeżeli jest to klinicznie wskazane, u pacjentów tolerujących dawkę 25 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 25 mg raz na dobę, dawkę można zmniejszyć do 25 mg podawanych co druga dobę. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania stężenia potasu i kreatyniny w surowicy, patrz punkt 4.4 *Hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością serca*.

Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem

Jeżeli stosunek jonów Na^+/K^+ w moczu ma wartość większą niż 1,0, należy zastosować dawkę 100 mg/dobę. Jeżeli stosunek ten ma wartość mniejszą niż 1,0, zaleca się dawkę 200-400 mg/dobę. Dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 100-200 mg/dobę. W ciężkich przypadkach, dawkę można stopniowo zwiększać do 400 mg/dobę. Gdy obrzęki są odpowiednio kontrolowane, dawkę podtrzymującą należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Zespół nerczycowy

Zwykle stosowana dawka wynosi 100-200 mg/dobę. Nie wykazano, by spironolakton posiadał działanie przeciwzapalne ani też wpływał na proces patologiczny. Stosowanie spironolaktonu jest zalecane jedynie w przypadku, gdy leczenie glikokortykosteroidami nie jest wystarczająco skuteczne.

Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu

Produkt leczniczy Spironol może być stosowany jako wstępna procedura diagnostyczna w celu dostarczenia pośrednich dowodów na hiperaldosteronizm pierwotny w czasie, gdy pacjenci stosują normalną dietę.

Test długotrwały: Produkt leczniczy Spironol stosuje się w dawce dobowej wynoszącej 400 mg przez –trzy do czterech tygodni. Wyrównanie hipokaliemii i nadciśnienia tętniczego dostarcza wstępnych dowodów do diagnozy pierwotnego hiperaldosteronizmu.

Test krótkotrwały: Produkt leczniczy Spironol stosuje się w dawce dobowej wynoszącej 400 mg przez cztery dni. Jeżeli podczas podawania produktu leczniczego Spironol stężenie potasu w surowicy wzrasta, a po odstawieniu maleje, należy rozważyć wstępną diagnozę pierwotnego hiperaldosteronizmu.

Gdy diagnoza hiperaldosteronizmu zostanie potwierdzona przez bardziej wiarygodne procedury diagnostyczne, produkt leczniczy Spironol można stosować w dawce dobowej wynoszącej 100 - 400 mg jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego. U pacjentów nie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, produkt leczniczy Spironol można stosować jako długotrwałe leczenie podtrzymujące w najmniejszej skutecznej dawce, określonej indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25 do 100 mg na dobę. Pełny efekt terapeutyczny uzyskuje się zwykle w ciągu około 2 tygodni, co należy uwzględnić podczas dostosowania dawki.

Przed rozpoczęciem stosowania spironolaktonu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy są już leczeni inhibitorem ACE lub agonistą receptora angiotensynowego, należy skontrolować stężenie potasu i kreatyniny we krwi. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeżeli stężenie potasu we krwi wynosi $> 5,0$ mmol/L lub stężenie kreatyniny we krwi wynosi $> 2,5$ mg/dL. Konieczne jest częste monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Leczenie skojarzone należy czasowo wstrzymać lub przerwać w przypadku wzrostu stężenia potasu we krwi powyżej 5,0 mmol/L lub stężenia kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dL (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo zwiększać ją, o ile jest to konieczne, aż do uzyskania maksymalnych korzyści. Należy zachować ostrożność w przypadku ciężkich zaburzeń wątroby i nerek, ponieważ u tych pacjentów może być zmieniony metabolizm i wydalanie produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Należy stosować dawkę początkową wynoszącą 1-3 mg spironolaktonu na kilogram masy ciała podawaną w dawkach podzielonych. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji na leczenie oraz tolerancji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Leczenie dzieci należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Spironol raz na dobę podczas posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie spironolaktonu jest przeciwwskazane u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, u których występuje:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostra niewydolność nerek, ciężkie zaburzenia czynności nerek bezmocz;
- choroba Addisona;
- hiperkaliemia;
- jednoczesne stosowanie eplerenonu lub innych leków moczopędnych oszczędzających potas.

Stosowanie spironolaktonu jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Nie należy stosować produktu leczniczego Spironol jednocześnie z innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas oraz nie należy rutynowo podawać suplementów potasu z produktem leczniczym Spironol, ponieważ może wystąpić hiperkaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Równowaga wodno-elektrolitowa: należy regularnie kontrolować gospodarkę wodno-elektrolitową, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z nadmierną podażą potasu może wystąpić hiperkaliemia, która może powodować zaburzenia rytmu serca, w tym prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii należy odstawić produkt leczniczy Spironol oraz, o ile to konieczne, należy zastosować leczenie w celu zmniejszenia stężenia potasu w surowicy do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.3).

U niektórych pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zgłaszano występowanie odwracalnej kwasicy metabolicznej hiperchloremicznej, zwykle równocześnie z hiperkaliemią, nawet w przypadku prawidłowej czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spironol z innymi diuretykami oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), antagonistami receptora angiotensyny II, antagonistami aldosteronu, heparyną (w tym heparyną drobnocząsteczkową) lub z innymi lekami, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię tj. suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub w przypadku stosowania diety z dużą zawartością potasu, może powodować ciężką hiperkaliemię.

Mocznik: Zgłaszano występowanie przemijającego zwiększenia stężenia mocznika we krwi związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Spironol, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Hiperkaliemia u pacjentów z ciężką niewydolnością serca

Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca stosujących spironolakton istotne jest monitorowanie i postępowanie odnośnie stężenia potasu w surowicy. Należy unikać stosowania innych leków moczopędnych oszczędzających potas. Należy również unikać stosowania doustnych suplementów potasu u pacjentów z stężeniem potasu w surowicy $> 3,5$ mEq/L. Zalecana częstość monitorowania stężenia potasu i kreatyniny to raz w tygodniu po rozpoczęciu stosowania lub zwiększeniu dawki spironolaktonu, raz na miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, później raz na kwartał przez rok, a następnie co 6 miesięcy. Leczenie należy odstawić lub czasowo przerwać w przypadku stężenia potasu w surowicy > 5 mEq/L lub stężenia kreatyniny w surowicy > 4 mg/dL (patrz punkt 4.2; „Ciężka niewydolność serca”).

Dzieci i młodzież

Ze względu na ryzyko hiperkaliemii należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym z łagodną niewydolnością nerek. (Spironolakton jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tabletki powlekane Spironol zawierają laurylosiarczan sodu. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie leków powodujących hiperkaliemię jednocześnie ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spironol z trimetoprimem/sulfametoksazolem (kotrimoksazol) może powodować istotną klinicznie hiperkaliemię.

Stosowanie spironolaktonu było związane ze zwiększeniem stężenia digoksyny w surowicy i wpływem na wyniki niektórych testów do oznaczania stężenia digoksyny w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie digoksynę i spironolakton należy monitorować reakcję kliniczną na digoksynę za pomocą metod innych niż stężenie digoksyny w surowicy, chyba że zostało dowiedzione, że leczenie spironolaktonem nie ma wpływu na metodę oznaczania digoksyny. Jeżeli konieczne jest dostosowanie dawki digoksyny, należy uważnie monitorować pacjentów czy nie występują u nich objawy zwiększonego lub zmniejszonego działania digoksyny.

Może wystąpić nasilenie działania produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze oraz zaistnieć konieczność zmniejszenia ich dawki w przypadku, gdy produkt leczniczy Spironol zostanie dodany do schematu leczenia. Inhibitory ACE powodują zmniejszenie wydzielania aldosteronu, dlatego nie należy stosować ich rutynowo w skojarzeniu ze spironolaktonem, szczególnie u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek.

Należy unikać jednoczesnego stosowania karbenoksolonu, ponieważ związek ten może powodować retencję sodu i przez to zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Spironol.

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak aspiryna, indometacyna i kwas mefenamowy, może osłabiać skuteczność natriuretyczną leków moczopędnych poprzez zahamowanie wytwarzania prostaglandyn w nerkach oraz wykazano, że hamuje moczopędne działanie spironolaktonu.

Spironolakton osłabia reakcję naczyń na noradrenalinę. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spironol w przypadku znieczulenia miejscowego lub ogólnego.

W analizach fluorymetrycznych, spironolakton może zaburzać oznaczanie związków z podobnymi właściwościami fluorescencyjnymi.

Wykazano, że spironolakton wydłuża okres półtrwania digoksyny.

Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate specific antigen*) u pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego leczonych abirateronem. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z abirateronem.

Spironolakton zwiększa metabolizm antypiryny.

Spironolakton może oddziaływać z zestawami do oznaczania stężenia digoksyny w osoczu.

Spironolakton może zmniejszać stężenie mitotanu w osoczu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy leczonych mitotaniem i nie powinien być stosowany jednocześnie z mitotaniem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania spironolaktonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, związany z antyandrogennym działaniem spironolaktonu (patrz punkt 5.3).

Diuretyki mogą powodować zmniejszenie perfuzji łożyska, a tym samym zaburzenie wzrostu wewnątrzmacicznego i dlatego nie są zalecane w standardowym leczeniu nadciśnienia tętniczego i obrzęków podczas ciąży.

Spironolakton nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Kanrenon, główny aktywny metabolit spironolaktonu, przenika do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu spironolaktonu na noworodki/niemowlęta.

Nie należy stosować spironolaktonu w okresie karmienia piersią. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie przerwania karmienia piersią lub przerwania/powstrzymania się od stosowania spironolaktonu, należy wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Spironolakton podawany samicom myszy zmniejszał płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów zgłaszano występowanie senności i zawrotów głowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu poznania indywidualnej reakcji na rozpoczęte leczenie.

4.8 Działania niepożądane

Może rozwinąć się ginekomastia związana ze stosowaniem spironolaktonu. Rozwój ginekomastii wydaje się być związany zarówno z dawką, jak również z długością leczenia i zwykle jest odwracalny po odstawieniu produktu leczniczego. W rzadkich przypadkach niewielkie powiększenie piersi może się utrzymywać.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem spironolaktonu:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na
---------------------------------	-------------------------	--------------------------------	--	-------------------------------------	-----------------------------	---

						podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			łagodne nowotwory piersi (mężczyźni)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia		zaburzenia elektrolitowe			
Zaburzenia psychiczne		splątanie				zmiany libido
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego				
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności				zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	pokrzywka			zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), łysienie, nadmierne owłosienie, pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcze mięśni				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		ostra niewydolność nerek				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		ginekomastia, ból piersi (mężczyźni) ^a	zaburzenia miesiączkowania, ból piersi (kobiety) ^b			

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		złe samopoczucie				
---	--	------------------	--	--	--	--

Wykaz skrótów: CDS = podstawowe dane (ang. Core Data Sheet); LLT = termin niższego poziomu (ang. lower level term); PT = preferowana terminologia (ang. preferred term); WHO-ART = terminologia Światowej Organizacji Zdrowia dotycząca działań niepożądanych (ang. World Health Organization Adverse Drug Reaction Terminology).

^a Pojęcie „ból piersi” pochodzi z CDS, a częstość wynika z WHO-ART – „ból piersi” (mężczyźni); jednak „ból piersi” (mężczyźni) to termin niższego poziomu.

^b „Ból piersi” to preferowana terminologia z CDS, a częstość pochodzi z WHO-ART – „ból piersi” (kobiety).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania mogą być następujące: senność, splątanie, nudności, wymioty, zawroty głowy lub biegunka. Może wystąpić hiponatremia lub hiperkaliemia, ale jest mało prawdopodobne, że objawy te są związane z ostrym przedawkowaniem. Objawy hiperkaliemii mogą być następujące: parestezja, osłabienie, porażenie wiotkie lub kurcze mięśni, a ponadto mogą być klinicznie trudne do odróżnienia od hipokaliemii. Najwcześniejszym specyficznym objawem przedmiotowym zaburzeń stężenia potasu są zmiany z zapisu elektrokardiograficznym. Nie jest znana specyficzna odtrutka. Można spodziewać się poprawy po odstawieniu produktu leczniczego. Wskazane może być ogólne leczenie podtrzymujące, w tym wymiana płynów i elektrolitów. W leczeniu hiperkaliemii należy zmniejszyć podaż potasu, podać leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, glukozę we wlewie dożylnym oraz insulinę lub doustnie żywice jonowymienne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu,
kod ATC: C 03 DA 01

Mechanizm działania

Spironolakton, jako kompetytywny antagonistą aldosteronu, powoduje zwiększenie wydalania sodu z jednoczesnym zmniejszeniem wydalania potasu w części dystalnej kanalik nerkowego. Wykazuje stopniowe i przedłużone działanie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ciężka niewydolność serca: W międzynarodowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu RALES (ang. *The Randomized Aldactone Evaluation Study*) uczestniczyło 1663 pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$, niewydolnością serca klasy IV wg NYHA w ciągu minionych 6 miesięcy oraz niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA w momencie randomizacji. Wszyscy pacjenci stosowali diuretyki pętlowe, 97% stosowało inhibitor ACE, a 78% przyjmowało digoksynę (w czasie przeprowadzania tego badania, leki beta-adrenolityczne nie były szeroko stosowane w leczeniu niewydolności serca i jedynie 15% pacjentów stosowało leki beta-adrenolityczne). Pacjenci, u których wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło $>2,5$ mg/dL, lub u których zwiększyło się w ostatnim czasie o 25%, lub u których wyjściowe stężenie potasu wynosiło $>5,0$ mEq/L zostali wykluczeni z badania. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy stosującej spironolakton doustnie w dawce 25 mg raz na dobę lub placebo w stosunku 1:1. Jeśli było to klinicznie wskazane, u pacjentów, którzy tolerowali leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg raz na dobę, dawkę zwiększano do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerowali dawki 25 mg raz na dobę, zmniejszano dawkę do 25 mg stosowanych co drugi dzień. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu RALES był czas do wystąpienia zgonu z dowolnych przyczyn. Badanie RALES zostało wcześniej zakończone, po średnim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, ponieważ podczas zaplanowanej analizy okresowej wykryto znaczącą korzyść dotyczącą śmiertelności. Stosowanie spironolaktonu związane było ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w porównaniu z placebo ($p<0,001$; 95% przedział ufności 18% do 40%). Stosowanie spironolaktonu związane było również ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowego, głównie nagłej śmierci i śmierci z powodu rozwoju niewydolności serca, jak również ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowych. Zmiany w klasyfikacji NYHA były bardziej korzystne przy zastosowaniu spironolaktonu. Występowanie ginekomastii lub bólu piersi zgłaszano u 10% mężczyzn leczonych spironolaktonem w porównaniu z 1% mężczyzn z grupy stosującej placebo ($p<0,001$). Częstość występowania ciężkiej hiperkaliemii była niska w obu grupach pacjentów.

Dzieci i młodzież

Brakuje istotnych informacji z badań klinicznych dotyczących stosowania spironolaktonu u dzieci. Wynika to z kilku czynników: z kilku badań, które zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej; stosowania spironolaktonu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi; małej liczby pacjentów ocenianych w każdej próbie i różnych badanych wskazań. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Spironolakton dobrze wchłania się po podaniu doustnym i jest głównie metabolizowany do czynnych metabolitów: metabolitów zawierających związki siarki (80%) i częściowo do kanrenonu (20%). Okres półtrwania spironolaktonu w osoczu jest krótki (1,3 godziny), jednakże okresy półtrwania czynnych metabolitów są dłuższe (od 2,8 do 11,2 godzin). Wydalanie metabolitów zachodzi głównie z moczem, ale również z kałem poprzez wydalanie z żółcią.

Po podawaniu spironolaktonu w dawce 100 mg/dobę przez 15 dni u zdrowych ochotników (nie na czczo), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}), maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) dla spironolaktonu wynosi odpowiednio 2,6 h, 80 ng/mL i około 1,4 h. Dla metabolitów, 7-alfa-tiometylospironolaktonu i kanrenonu, wartość T_{max} wynosiła odpowiednio 3,2 h oraz 4,3 h, wartość C_{max} wynosiła odpowiednio 391 ng/mL oraz 181 ng/mL, a wartość $t_{1/2}$ wynosiła odpowiednio 13,8 h oraz 16,5 h.

Działanie na nerki jest największe po 7 godzinach od podania pojedynczej dawki spironolaktonu i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Dzieci i młodzież

Brak danych farmakokinetycznych w odniesieniu do stosowania w populacji pediatrycznej. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży wynikają z doświadczenia klinicznego i analizy przypadków udokumentowanych w literaturze naukowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że spironolakton podawany w dużych dawkach przez długi okres powoduje rozwój nowotworów u szczurów. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do stosowania klinicznego nie jest znane.

Dane niekliniczne nie wskazują na działanie teratogenne, jednak u królików zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, a antyandrogenne działanie u potomstwa szczurów wzbudziło obawy dotyczące możliwego niekorzystnego wpływu na rozwój męskich narządów płciowych. U szczurów stwierdzono, że spironolakton zwiększa długość cyklu rujowego, a u myszy spironolakton hamuje owulację i implantację, zmniejszając w ten sposób płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia ryżowa

Laktoza jednowodna

Sodu laurylosiarczan

Talk

Magnezu stearynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka:

Hypromeloza (HPMC 606)

Makrogol 20 000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

W pudełku znajduje się 30, 60 lub 90 tabletek oraz ulotka dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

tel.: (22) 755 50 81

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22755

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015-10-26

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2020-05-05

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.05.2025 r.