

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spironolactone Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Spironolactone Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Spironolactone Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Spironolactone Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg spironolaktooni.
Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoos
Üks tablett sisaldab 75 mg laktoosmonohüdraati.

Spironolactone Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg spironolaktooni.
Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoos
Üks tablett sisaldab 150 mg laktoosmonohüdraati.

Spironolactone Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg spironolaktooni.
Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoos
Üks tablett sisaldab 300 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Spironolactonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Spironolactone Accord 25 mg on valged kuni kahvatuvalged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud "AD" ning teine külg on sile.
25 mg tableti diameeter on ligikaudu 8,1 mm.

Spironolactone Accord 50 mg on valged kuni kahvatuvalged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud "AE" ning teine külg on sile.
50 mg tableti diameeter on ligikaudu 10,1 mm.

Spironolactone Accord 100 mg on valged kuni kahvatuvalged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tableid, mille ühele küljele on trükitud "AF" ning teine külg on sile.
100 mg tableti diameeter on ligikaudu 11,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Südamepuudulikkusest tingitud tursed.
- Raske südamepuudulikkus (NYHA III...IV).
- Täiendav ravi resistentse arteriaalse hüpertensiooni korral.
- Nefrootiline sündroom.
- Astsiit ja tursed maksatsirroosi korral.
- Primaarse hüperaldosteronismi diagnoosimine ja ravi (Conni sündroom).

Lapsi tohib ravida ainult lastearsti järelevalve all. Andmed laste kohta on piiratud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Sõltuvalt seisundist ja soovitud diureesi ulatusest, määratakse annus individuaalselt. Annuse kuni 100 mg ööpäevas tohib manustada üksikannusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Südamepuudulikkusest tingitud tursed

Esialgne ööpäevane annus tursete raviks on 100 mg (võib varieeruda 25 mg-st kuni 200 mg-ni ööpäevas), mis manustatakse kas ühe annusena või mitmeks annuseks jagatuna. Säilitusannus tuleb määrata individuaalselt.

Raske südamepuudulikkus (NYHA III..IV)

Standardravile täiendavat ravi tuleb alustada spironolaktooni annusega 25 mg üks kord ööpäevas, kui kaaliumisisaldus seerumis on $\leq 5,0$ mEq/l ja kreatiniinisaldus seerumis $\leq 2,5$ mg/dl (221 μ mol/l). Patsientidel, kes taluvad hästi annust 25 mg annust üks kord ööpäevas, võib kliinilisel näidustusel suurendada annust 50 mg-ni üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad 25 mg annust üks kord ööpäevas halvasti, võib annust vähendada 25 mg-ni ülepäeviti. Vt teavet seerumi kaaliumi ja kreatiniinisalduse jälgimise kohta lõigust 4.4.

Resistentne hüpertensioon

Spironolaktooni algannus on 25 mg ööpäevas üksikannusena; madalaim efektiivne annus tuleb leida tiitrides järk-järgult ülespoole annuseni 100 mg ööpäevas või rohkem.

Nefrootiline sündroom

Tavaline annus on 100...200mg/ööpäevas. Spironolaktoonil puudub põletikuvastane toime, samuti ei mõjuta see peamist patoloogilist protsessi. Selle kasutamine on soovitatav, kui glükokortikosteroidide toime ei ole piisavalt efektiivne.

Astsiit ja tursed maksatsirroosi korral

Algannus on 100...200mg/ööpäevas, nt vastavalt Na⁺/K⁺ suhtele. Kui ravivastus 200 mg-le spironolaktoonile esimese 2 nädala jooksul ei ole piisav, lisatakse furosemiidi ja vajadusel suurendatakse spironolaktooni annust järk-järgult kuni 400 mg-ni ööpäevas. Säilitusannus tuleb määrata individuaalselt.

Primaarse hüperaldosteronismi diagnoosimine ja ravi

Primaarse hüperaldosteronismi kahtluse korral, manustatakse spironolaktooni 100...150 mg ööpäevas, maksimaalselt kuni 400 mg ööpäevas. Tugeva diureetilise ja antihüpertensiivse toime kiire ilmumise korral, viitab see selgelt aldosterooni tootmise suurenemisele. Sellisel juhul manustatakse 3 kuni 5 nädala jooksul enne operatsiooni 100...150 mg ööpäevas. Kui operatsiooni teostamine ei ole võimalik, on see annus üldjuhul piisav, et säilitada vererõhu ja kaaliumi kontsentratsiooni normaalne tase. Erandjuhtudel on vajalikud suuremad annused, kuid leida tuleb siiski madalaim võimalik annus.

Lapsed

Esialgne ööpäevane annus on 1 kuni 3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, manustatuna mitmeks annuseks jagatuna. Annust tuleb kohandada vastavalt ravivastusele ja taluvusele (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Tableti võib purustada ja lahustada vees, et kergendada selle manustamist. Lapsi tohib ravida vaid lastearsti järelevalve all. Andmed laste kohta on piiratud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Eakad

Ravi on soovitatav alustada madalaima võimaliku annusega ja tiitrida ülespoole vastavalt nõuetele, et saavutada maksimaalne kasu. Ettevaatus on vajalik neerukahjustuse korral.

Manustamisviis

Tabletid tuleb võtta koos toiduga. Kui ööpäevane annus ületab 100 mg, tuleb see manustada jagatuna mitmeks eraldi annuseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske neerupuudulikkus (eGFR <30 ml minutis, arvestatuna 1,73 m² kehapinna kohta), äge või progresseeruv neeruhaigus (anuuria või ilma).
- Hüponatreemia.
- Hüperkaleemia (kaaliumisisaldus seerumis > 5,0 mmol/l) ravi alguses.
- Kaaliumisäästvate diureetikumide (sh eplerenoon) või kaaliumilisandite samaaegne kasutamine või kahekordne RAAS blokaad kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

Spironolaktoon on vastunäidustatud mõõduka kuni raske neerukahjustusega lastele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vedeliku- ja elektroliitide tasakaal

Spironolaktooni pikaajalise ravi korral, tuleb regulaarselt jälgida vedeliku ja elektroliitide tasakaalu, eriti eakatel. Spironolaktooni manustamine ei ole soovitatav, kui kaaliumitase plasmas on tõusnud ning on vastunäidustatud raske neerupuudulikkuse korral (vt lõik 4.3). Raske neerukahjustusega patsientidel, kes saavad samaaegselt kaaliumilisandeid, võib ravi ajal spironolaktooni ilmnedas raske hüperkaleemia, mille tagajärjel võib tekkida südameseiskus (mõnikord fataalne).

Hüperkaleemiaga võib kaasnedas paresteesia, nõrkus, kergekujuline halvatus või lihasspasmid ning seda on raske eristada hüpokaleemiast. EKG muutused võivad olla esimeseks kaaliumi tasakaaluhäire sümptomiks, kuigi hüperkaleemiaga ei kaasne alati häired EKG-s.

Et vältida hüperkaleemia teket, on kasutamine koos tugevate kaaliumisäästvate diureetikumidega nagu triamteren ja amiloriid vastunäidustatud, vältida tuleb täiendava kaaliumi manustamist.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega, sh diabeetilise mikroalbuminuuria patsientidel, tuleb kaaliumitaset regulaarselt jälgida. Mida halvem on neerufunktsioon, seda suurem on hüperkaleemia risk. Seega, neid patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Raske maksapuudulikkus

Maksakooma riski tõttu on maksahaigustega patsientide puhul vajalik ettevaatus.

Kartsinogeensus

Loomkatsed on näidanud, et spironolaktooni suurte annuste pikaajalisel kasutamisel, indutseerib see tuumorite teket. Nende andmete olulisus kliinilisel kasutamisel on ebaselge. Siiski tuleb noorte patsientide puhul enne ravi alustamist kaaluda ravist saadavat kasu ja pikaajalisel kasutamisel tekkivat kahjulikkust.

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Päriliku harvaesineva galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi- galaktoosi imendumishäiretega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Lapsed

Hüperkaleemia riski tõttu, tuleb arteriaalse hüpertensiooniga kerge neerupuudulikkusega lastel kasutada kaaliumisäästvaid diureetikume ettevaatusega (spironolaktoon on vastunäidustatud kasutamiseks mõõduka kuni raske neerukahjustusega lastel; vt lõik 4.3).

Spironolaktooni samaaegne kasutamine ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüperkaleemiat, võib põhjustada raskekujulist hüperkaleemiat.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spironolaktooni mõjutavad koostoimed

Hüperkaleemiat põhjustavad kombinatsioonid

Kaaliumisäästvate diureetikumide (sh eplerenoon) või kaaliumilisandite samaaegne kasutamine või kahekordne RAAS blokaad kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB) on hüperkaleemia riski tõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitorite kasutamine koos spironolaktooniga võib põhjustada hüperkaleemiat, eriti neerukahjustusega patsientidel. Samaaegsel kasutamisel on vajalik hoolikas annustamine ja pidev elektrolüütide tasakaalu jälgimine

Spironolaktooni ja tsüklosporiini koosmanustamine ei ole soovitatav, kuna mõlemad suurendavad kaaliumisisaldust vereplasmas ja põhjustavad võimalikke tõsiseid eluohtlikke koostoimeid.

Hepariin, madala molekulmassiga hepariin:

Spironolaktooni samaaegne kasutamine koos hepariini või madala molekulmassiga hepariiniga, võib viia raske hüperkaleemia tekkeni. Spironolaktooni ja hepariini samaaegsel kasutamisel on täheldatud suurenenud diureesi.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Atsetüülsalitsüülhape ja indometasiin võivad nõrgendada spironolaktooni diureetilist toimet intrarenaalsete prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise tõttu. Hüperkaleemia teket on seostatud indometasiini kasutamisel kombinatsioonis kaaliumisäästvate diureetikumidega.

Teisi ravimeid mõjutavad koostoimed

Antikoagulandid

Spironolaktoon vähendab antikoagulantide toimet.

Noradrenaliin

Spironolaktoon vähendab noradrenaliini vasokonstriktorset toimet.

Antihüpertensiivsed ravimid

Spironolaktoon võib tugevdada antihüpertensiivsete ravimite toimet. Selliste ravimite, eriti ganglioneid blokeerivate ravimite, annuseid võib vähendada poole võrra spironolaktooni lisamisel raviskeemi.

Liitium

Diureetilised ravimid vähendavad liitiumi kliirensit ja suurendavad liitiumi toksilisuse riski.

Digoksiin

On täheldatud, et spironolaktoon suurendab digoksiini poolväärtusaega. Selle tulemusel suureneb digoksiini tase seerumis ja tekib digitaalsete toksilisus.

Alkohol, barbituraadid või narkootikumid

Võivad potentseerida ortostaatilise hüpotensiooni teket.

Kolestüramiin

Patsientidel, kellele manustatakse spironolaktooni samaaegselt kolestüramiiniga, on teatatud hüperkloremilise metaboolse atsidoosi tekkest, mida sageli seostatakse hüperkaleemiaga.

Kortikosteroidid AKTH

Võib ilmned tugev elektrolüütide puudus, eriti hüpokaleemia.

Teised koostoimed

Lämmastikkloriid

Patsientidel, kellele manustatakse spironolaktooni samaaegselt lämmastikkloriidiga (nt lagrits), on teatatud hüperkloreemilise metaboolse atsidoosi tekkest, mida sageli seostatakse hüperkaleemiaga.

Kortisooni tase seerumis

Spironolaktoon segab Mattingly's fluorimeetrilist meetodit plasma kortisooni taseme määramisel.

Lisaks teistele ravimitele, mis teadaolevalt põhjustavad hüperkaleemiat, võib samaaegne trimetoprimi/sulfametoksasooli (kotrimoksasooli) kasutamine koos spironolaktooniga põhjustada kliiniliselt olulist hüperkaleemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed spironolaktooni kasutamise kohta rasedusel ajal on väga piiratud. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, mis on seotud spironolaktooni antiandrogeense toimega (vt lõik 5.3). Spironolaktooni ei tohi raseduse ajal kasutada. Diureetikumid võivad vähendada platsenta perfusiooni ja seega kahjustada üsisisest kasvu, mistõttu neid ei soovitata kasutada hüpertensiooni ja turse standardravis raseduse ajal.

Imetamine

Kanreoon, peamine spironolaktooni aktiivne metaboliit, esineb rinnapiimas väikestes kogustes. Spironolaktooni ei tohi imetamise ajal kasutada. Võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele, tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või spironolaktooni kasutamine.

Fertiilsus

Spironolaktoon võib põhjustada impotentsust ja menstruatsiooni ebaregulaarsust (vt lõik 4.8).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Andmed toime kohta autojuhtimise võimele puuduvad. Ilmneda võivad kõrvaltoimed nagu peeringlus, segasus ja peavalu. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada nende kõrvaltoimete võimaliku esinemisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja ravi kestusest.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on hüperkaleemia (9%), reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired, sh günekomastia, millest on teatatud 13%-l patsientidest (alla 100 mg annuse puhul). Günekomastia on tõenäoliselt seotud nii annuse kui ka ravikestusega ning on tavaliselt ravi katkestamisel pöörduv. Teised väga sageli esinevad kõrvaltoimed on peavalu, seedetrakti häired, kõhulahtisus, väsimus ja uimasus.

Kõrvaltoimed on allpool reastatud järgmiste sageduste alusel:

Väga sage (1/10), sage (1/100, < 1/10), aeg-ajalt (1/1000, <1/100), harv (1/10 000, <1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Väga harv: rinnavähk.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia, eosinofiilia, leukopeenia (sealhulgas agranulotsütoos).

Immuunsüsteemi häired

Harv: ekseem (I tüüpi allergiline reaktsioon), ülitundlikkus.

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: kerged androgeensed toimed, sealhulgas hirsutism.

Ainevahetuse- ja toitumishäired

Väga sage: hüperkaleemia raske neerukahjustusega patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi kaaliumilisanditega (vt ka lõik 4.4).

Sage: hüponatreemia (eriti intensiivse ravi korral kombineerituna tiasiid-diureetikumidega), hüperkaleemia raske neerukahjustusega patsientidel, hüperkaleemia patsientidel, kes saavad ravi AKE-inhibiitoritega või kaaliumkloriidiga, hüperkaleemia eakatel ja diabeetikutel.

Aeg-ajalt: vere happesus (atsidoos) maksaprobleemidega patsientidel.

Harv: ebapiisav vedeliku kogus kudedes (dehüdratsioon), porfüüria, ajutine lämmastikutaseme suurenemine veres ja uriinis, hüperurikeemia (võib põhjustada podagrat eelsoodumusega patsientidel).

Teadmata: pöörduvast hüperklõreemilisest metaboolsest atsidoosist, millega tavaliselt kaasneb hüperkaleemia, on teatatud mõnedel patsientidel, kellel esineb kompenseerimata maksatsirroos, isegi kui neerufunktsioon on normaalne.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: segasus.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu.

Sage: nõrkus, letargia tsirroosiga patsientidel, surinatunne (paresteesia).

Harv: halvatus, jäsemete parapleegia hüperkaleemia tõttu.

Teadmata: pearinglus, ataksia.

Vaskulaarsed häired

Väga harv: veresooneinte põletik (vaskuliit).

Teadmata: kerge hüpotensioon.

Seedetrakti häired

Väga sage: seedehäired, kõhulahtisus.

Sage: iiveldus ja oksendamine.

Väga harv: maopõletik, maohaavandid, soolte verejooks, krambid.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahalööve, urtikaaria, erüteem, kloasmid, sügelus, eksanteem.

Väga harv: alopeetsia, ekseem, *erythema annulare centrifugum* (EAC), hüpertrihhoos.

Teadmata: Stevens-Johnson'i sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), pemfigoid.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihasspasmid, jalakrambid.

Väga harv: süsteemne erütematoosne luupus (SLE), osteomalaatsia.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kreatiniini taseme tõus seerumis.

Väga harv: äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: Meestel: libiido langus, erektsioonihäired, impotentsus, rinnanäärmete suurenemine (günekomastia);

Naistel: rinnanäärme häired, rindade hellus, menstruatsioonihäired, hääle jämenemine (paljudel juhtudel pöördumatu).

Sage: Naistel: muutused tupesekreedis, libiido langus, menstruatsiooni puudumine (amenorröa), menopausijärgne veritsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus, uimasus.

Sage: halb enesetunne.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine väljendub selliste sümptomitena nagu iiveldus ja oksendamine ning harvematel juhtudel uimasuse, segasuse, nahalööbe ja kõhulahtisusena.

Väga suurte annuste korral (450 mg/ööpäevas) võib lisaks ilmneda viljatus.

Harvadel juhtudel võib tekkida hüponatreemia või hüperkaleemia, kuid tõenäoliselt ei ole need toimed seotud ägeda üleannustamisega. Hüperkaleemia sümptomid võivad väljenduda paresteesiana, nõrkusena, paralüüsina või lihasspasmidena ning neid on raske eristada hüpokaleemia kliinilistest nähtudest. Muutused elektrokardiogrammis viitavad esimesena kaaliumi tasakaalu häiretele. Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Paranemist on oodata pärast ravimi katkestamist.

Elektrolüütide tasakaaluhäire ja dehüdratsiooni ilmnemisel on ravi sümptomaatiline ja toetav ning näidustatud võib olla vedelike ja elektrolüütide asendusravi. Hüperkaleemia korral tuleb vähendada kaaliumi manustamist, manustada kaaliumi väljutavaid diureetikume, intravenooset glükoosi koos regulaarse insuliini või suukaudseioonvahetava resiinidega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kardiovaskulaarsüsteem, diureetikumid, kaaliumisäästvad diureetikumid, aldosterooni antagonistid. ATC-kood: C03DA01

Spironolaktoon mõjutab neere ja neerupealseid (aldosterooni antagonist neerutuubulites ja suurtes kontsentratsioonides aldosterooni sünteesi inhibiitor).

Spironolaktoon kutsub esile diureesi tursete ja astsiidiga patsientidel, suurendades naatriumi eritumist uriiniga. Tiasiid-diureetikumide põhjustatud kaaliumikadu väheneb. Sellel on järk-järguline ja pikaajaline toime.

Spironolaktooni antihüpertensiivne toime põhineb vee ja soolade puudusel.

Raske südamepuudulikkus: RALES

RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) oli rahvusvaheline topeltpime uuring, mis viidi läbi 1663-l patsiendil, kelle väljutusfraktsioon oli $\leq 35\%$, anamneesis oli 6 kuu jooksul NYHA IV klassi südamepuudulikkus ja III...IV klassi südamepuudulikkus randomiseerimise ajal. Kõik patsiendid

võtsid lingudiureetikume, 97% patsientidest võtsid AKE-inhibiitoreid ja 78% digoksiini (uuringu teostamise ajal, ei kasutatud beetablokaatoreid laialdaselt südamepuudulikkuse raviks ning vaid 15% said ravi beeta-blokaatoritega).

Patsiente, kelle seerumi kreatiniini algväärtus oli >2.5 mg/dl või oli hiljuti suurenenud 25% või oli seerumi kaaliumitaseme algväärtus >5.0 mEq/l, uuringusse ei kaasatud. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 suukaudselt manustatava 25 mg spironolaktooni rühma või platseebo rühma. Patsientidel, kes talusid 25 mg ööpäevast annust hästi, suurendati annust 50 mg-ni ööpäevas vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel, kes ei talunud 25 mg-st ööpäevast annust hästi, vähendati annust 25 mg-le ülepäeviti. RALES'i esmane tulemusnäitaja oli mistahes põhjusel tekkinud suremuse vähenemine. Vaheanalüüsi tulemuste põhjal, pärast 24 kuulist jälgimist, otsustati RALES uuring ennetähtaegselt katkestada, arvestades ravi ilmselget kasu suremusele. Spironolaktoon vähendas suremuse riski võrreldes platseeboga (suremus spironolaktooni rühmas 284/841 (35%), platseeborühmas 386/822 (46%)). Riski vähenemine 30%, usaldusintervall 18% kuni 40%; $p<0.001$). Samuti vähendas spironolaktoon oluliselt kardiaalset suremust, primaarset äkksurma, progresseeruva südamepuudulikkuse tagajärjel tekkinud surma ning hospitaliseerimise riski kardiaalsetel põhjustel.

Lapsed

Kliiniliste uuringute alusel puudub oluline teave spironolaktooni kasutamise kohta lastel. Selle põhjuseks on mitu tegurit: lastel on teostatud vähe uuringuid, spironolaktooni kasutamine kombinatsioonis teiste ravimitega, igas uuringus hinnatud patsientide väike arv ja erinevad uuritud näidustused. Annustamissoovitused lastel põhinevad kliinilisel kogemusel ja teaduslikust kirjandusest pärinevatel dokumenteeritud juhtumitel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel eritub ligikaudu 70% spironolaktoonist. Manustamisel koos toiduga suureneb spironolaktooni biosaadavus. Siiski ei ole selle toime kliiniline olulisus täielikult selge. Pärast 100 mg spironolaktooni manustamist ööpäevas 15. päeval tervetele vabatahtlikele koos toiduga, oli aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks (t_{max}) 2,6 tundi, maksimaalne plasmakontsentratsioon 80 ng/ml ning poolväärtusaeg (C_{max}) ligikaudu 1,4 tundi. 7-alfa-(tiometüül)spironolaktooni ja kanrenooni metaboliitide t_{max} oli vastavalt 3,2 ja 4,3 tundi, C_{max} oli vastavalt 391 ng/ml ja 181 ng/ml ning $t_{1/2}$ oli vastavalt 13,8 ja 16,5 tundi.

Jaotumine

Nii spironolaktoon kui kanrenoon seonduvad 90% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Spironolaktoon metaboliseerub ulatuslikult aktiivseteks metaboliitideks: sealhulgas tiometüül-spironolaktooniks ja kanrenooniks.

Eritumine

Spironolaktooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1,5 tundi, 7-alfa-tiometüül-spironolaktoonil ligikaudu 9...12 tundi ja kanrenoonil 10...35 tundi. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga ja sekundaarselt sapi ja roojaga. Spironolaktooni üksikannuse manustamisel on neerude töö maksimaalne 7 tunni pärast ning aktiivsus kestab vähemalt 24 tundi.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel kasutamise kohta puuduvad. Annustamissoovitused lastel põhinevad kliinilisel kogemusel ja teaduslikust kirjandusest pärinevatel dokumenteeritud juhtumitel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed ei viita täiendavale teabele, mida see ravimi omaduste kokkuvõtte juba ei sisalda.

On täheldatud, et suurte annuste manustamisel pika aja jooksul on spironolaktoon rottidel tumorigeenne. Nende leidude olulisus kliinilisel kasutamisel ei ole teada. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud suurenenud riski kaasasündinud väärarengutele, kuid antiandrogeenne toime rottide järglastele annab põhjust arvata, et võib esineda kõrvaltoime isasate järglaste suguelundite arengule. Nende võimalike kõrvaltoimete kohta inimesele teave puudub.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:
Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Povidoon K25
Piparmündiõli
Puhastatud talk
Veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:
Hüpromelloos
Makrogool
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 3 aastat.
Pudel: 24 kuud
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud PVC-Alumiinium blisterpakendisse ja HDPE pudelpakendisse

Pakendi suurused:
Blisterpakend: 20, 28, 30, 50, 60, 90 ja 100 tabletti blistris.
HDPE pudel: 250, 500 ja 1000 tabletti (ainult haiglapakend või annuse doseerimiseks).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

25 mg: 902516
50 mg: 902716
100 mg: 902616

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.02.2016.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019