

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aldactone

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει σπειρονολακτόνη 25 mg ή 100 mg.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- α) Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
- β) Οιδηματώδεις καταστάσεις
 1. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται σε άλλα φάρμακα ή όταν η χορήγηση δακτυλίτιδας είναι αναπόφευκτη, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας (Κατηγορία III-IV στην κλίμακα New York Heart Association [NYHA]), για αύξηση της επιβίωσης και μείωση του κινδύνου εισαγωγής σε νοσοκομείο όταν χρησιμοποιείται επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπείας.
 2. Κίρρωση του ήπατος
 3. Νεφρωσικό σύνδρομο, όταν ο περιορισμός του ύδατος και του νατρίου και η χορήγηση άλλων διουρητικών παραμείνουν χωρίς αποτελέσματα.
- γ) Ιδιοπαθής υπέρταση σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, όταν άλλα θεραπευτικά σχήματα δεν έχουν αποδώσει.
- δ) Υποκαλιαιμία, όταν άλλα θεραπευτικά μέσα κρίνονται ακατάλληλα ή ανεπαρκή. Επίσης για την πρόληψη της υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με δακτυλιδισμό, όταν άλλα μέσα κρίνονται ανεπαρκή.

Τα παιδιά θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο υπό την καθοδήγηση εξειδικευμένου παιδίατρο. Τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ιδιοπαθής ανθεκτική υπέρταση:

Η συνήθης δόση είναι 50 mg/ημέρα έως 100 mg/ημέρα, η οποία, σε δύσκολες ή σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να αυξηθεί βαθμιαία ανά διαστήματα 2 εβδομάδων έως τα 200 mg/ημέρα. Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί είτε μοιρασμένη είτε εφάπαξ.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για 2 εβδομάδες τουλάχιστον, γιατί μπορεί να μην παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση πριν από τότε. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως είναι απαραίτητο.

Το Aldactone μπορεί να ενισχύσει την ενέργεια των διουρητικών ή των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων και πρέπει πρώτα να μειωθεί η δόση τους κατά τουλάχιστον 50%, όταν προστίθεται το Aldactone στο θεραπευτικό σχήμα και μετά να προσαρμοστεί κατά τις ανάγκες.

Οιδηματικές διαταραχές:

Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί είτε μοιρασμένη, είτε εφάπαξ.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:

Συνιστάται αρχική δόση σπειρονολακτόνης 100 mg την ημέρα χορηγούμενη είτε άπαξ ημερησίως είτε σε διαιρεμένες δόσεις, αλλά το εύρος μπορεί να κυμαίνεται από 25 mg έως 200 mg ημερησίως. Η δόση συντήρησης πρέπει να εξατομικεύεται.

Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III-IV στην κλίμακα NYHA) σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία:

Βάσει της μελέτης «Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)», η δόση έναρξης θεραπείας με σπειρονολακτόνη σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία ήταν 25 mg μία φορά ημερησίως, όταν γινόταν χρήση σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς με κάλιο ορού $\leq 5,0$ mEq/L και κρεατινίνη ορού $\leq 2,5$ mg/dL. Στους ασθενείς στους οποίους η δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να αυξηθεί η δόση, μετά από 8 εβδομάδες, σε 50 mg μία φορά ημερησίως, όπως ενδείκνυται κλινικά και εφόσον ο ασθενής δείχνει σημάδια βελτίωσης και δεν παρουσιάζει υπερκαλιαιμία. Στους ασθενείς στους οποίους η δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να μειωθεί η δόση στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Βλέπε παράγραφο **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Υπερκαλιαιμία σε Ασθενείς με Σοβαρή Καρδιακή Ανεπάρκεια**, για συμβουλές σχετικά με τον έλεγχο του καλίου και της κρεατινίνης του ορού.

Κίρρωση:

Αν η σχέση Na^+/K^+ στα ούρα είναι πάνω από 1,0, η συνήθης δόση είναι 100 mg/ημέρα. Αν η σχέση είναι κάτω από 1,0, η συνήθης δόση είναι 200 mg/ημέρα έως 400 mg/ημέρα. Η δόση συντήρησης πρέπει να εξατομικεύεται.

Νεφρωσικό σύνδρομο:

Η συνήθης δόση είναι 100 mg/ημέρα έως 200 mg/ημέρα. Η σπειρονολακτόνη δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την βασική παθολογική εξέλιξη της νόσου, και η χρήση της συνιστάται μόνο εάν άλλη αγωγή είναι αναποτελεσματική.

Διάγνωση και θεραπεία πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού:

Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το Aldactone ως αρχικό διαγνωστικό μέσο, που θα μας δώσει πιθανή ένδειξη πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, ενώ οι ασθενείς βρίσκονται σε φυσιολογική δίαιτα.

Μακροχρόνιο τεστ: Χορηγούμε Aldactone σε ημερήσια δόση 400 mg επί 3 έως 4 εβδομάδες. Η διόρθωση της υποκαλιαιμίας και της υπέρτασης αποτελεί πιθανή ένδειξη για την διάγνωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού.

Σύντομο τεστ: Χορηγούμε Aldactone σε ημερήσια δόση 400 mg επί 4 ημέρες. Αν αυξάνεται το κάλιο στον ορό κατά την χορήγηση του Aldactone, αλλά πέφτει όταν διακόπτουμε το Aldactone, πρέπει να σκεφτούμε την πιθανή διάγνωση πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού.

Βραχυχρόνια προεγχειρητική αγωγή του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού:

Μετά την εδραίωση της διάγνωσης του υπεραλδοστερονισμού με πιο καθοριστικά τεστ, μπορούμε να χορηγήσουμε Aldactone σε δόση 100 mg έως 400 mg την ημέρα κατά την προεγχειρητική προετοιμασία. Σε ασθενείς που θεωρούνται ακατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση, μπορούμε να χρησιμοποιούμε το Aldactone ως μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης στην πιο μικρή αποτελεσματική δόση που καθορίστηκε για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Υποκαλιαιμία:

Για την αντιμετώπιση υποκαλιαιμίας, που προκλήθηκε από διουρητικά, μπορεί να είναι χρήσιμη η δόση 25 mg έως 100 mg την ημέρα, όταν η χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου κριθεί ακατάλληλη.

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας να γίνεται με τη μικρότερη δόση και στη συνέχεια σταδιακή τιτλοποίηση μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η δοσολογία πρέπει να εφαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή στο φάρμακο. Προσοχή στην χορήγηση συνιστάται σε περιπτώσεις ασθενών με σοβαρά επηρεασμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, καθώς στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να μεταβληθεί ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαρμάκου.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η αρχική ημερήσια δοσολογία θα πρέπει να παρέχει 1-3 mg σπειρονολακτόνης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, σε διαιρεμένες δόσεις. Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την απάντηση και την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 6.6).

Τα παιδιά θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο υπό την καθοδήγηση εξειδικευμένου παιδίατρου. Τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Η σπειρονολακτόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με τα ακόλουθα:

- οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική βλάβη, ανουρία
- νόσο του Addison
- υπερκαλιαιμία
- υπερευαισθησία στη σπειρονολακτόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- ταυτόχρονη χρήση επλερενόνης

Η σπειρονολακτόνη αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η σπειρονολακτόνη έχει δείξει ότι προκαλεί όγκους σε αρουραίους, όταν χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις μακροχρόνια. Η σημασία αυτών των ευρημάτων σε σχέση με την κλινική χρήση του φαρμάκου είναι αβέβαιη. Όμως η μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου σε νεαρούς ασθενείς απαιτεί προσεκτική εκτίμηση της ωφέλειας έναντι του πιθανού κινδύνου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή άλλα φάρμακα, ή η ταυτόχρονη ύπαρξη καταστάσεων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, όπως συμπληρώματα καλίου, δίαιτα πλούσια σε κάλιο ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, με σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία.

Συνιστάται να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, υπονατριάμιας και παροδικής αύξησης του αζώτου ουρίας αίματος (BUN), ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα και/ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια ηπατική ή νεφρική νόσο.

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη υπεργλωριαϊμική οξέωση, συνήθως με συνοδό υπερκαλιαιμία, σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ακόμα και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση σε διαβητικούς, λόγω του κινδύνου πρόκλησης υπερκαλιαιμίας.

Υπερκαλιαιμία σε Ασθενείς με Σοβαρή Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η υπερκαλιαιμία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Ο έλεγχος και η ρύθμιση του καλίου του ορού σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν **σπειρονολακτόνη**, είναι σημαντικός. Αποφύγετε τη χρήση άλλων καλιοσυντηρητικών διουρητικών. Αποφύγετε τη χρήση από του στόματος συμπληρωμάτων καλίου, εκτός εάν κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού θεωρείται κλινικά απαραίτητο. Ο συνιστώμενος

έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης είναι 1 εβδομάδα μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης της σπειρονολακτόνης, μια φορά μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, στη συνέχεια ανά τρίμηνο για ένα έτος, και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες.

Σταματήστε ή διακόψτε τη θεραπεία εάν το κάλιο ορού είναι >5 mEq/L ή η κρεατινίνη ορού είναι >4 mg/dL (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία (Κατηγορία III-IV στην κλίμακα NYHA)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. (Η σπειρονολακτόνη αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία με σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερκαλιαιμία.

Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερκαλιαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένων της σπειρονολακτόνης και των αναστολέων του ΜΕΑ.

Εκτός από τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, η ταυτόχρονη χρήση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (κοτριμοξαζόλη) με σπειρονολακτόνη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία.

Η σπειρονολακτόνη εντείνει τη δράση των διουρητικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ταυτόχρονη χορήγηση. Η δόση αυτών των φαρμάκων πρέπει να μειωθεί όταν η σπειρονολακτόνη προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα.

Η σπειρονολακτόνη ελαττώνει την ανταπόκριση των αγγείων στην νοραδρεναλίνη. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αναισθησία και λαμβάνουν σπειρονολακτόνη.

Η σπειρονολακτόνη αυξάνει τον χρόνο ημιζωής της διγοξίνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως ασπιρίνη, ινδομεθακίνη και μεφαιναμικό οξύ μπορεί να εξασθενήσουν τη νατριουρητική αποτελεσματικότητα των διουρητικών λόγω της αναστολής της ενδονεφρικής σύνθεσης των προσταγλανδινών (με αναστολή της έκκρισης της κανρενόνης [μεταβολίτης της σπειρονολακτόνης] στο νεφρικό σωληνάριο) και έχει καταδειχθεί ότι μειώνουν τη διουρητική δράση της σπειρονολακτόνης.

Η σπειρονολακτόνη εντείνει τον μεταβολισμό της αντιτυρίνης.

Η σπειρονολακτόνη μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της διγοξίνης στο πλάσμα.

Επειδή η σπειρονολακτόνη είναι επαγωγέας του συστήματος P450 είναι πιθανόν να αλληλεπιδρά με φάρμακα που μεταβολίζονται από το εν λόγω σύστημα.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση με καρβενοξολόνη, λίθιο, κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη, νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικά του τύπου της ιμιπραμίνης και μετοφορμίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η σπειρονολακτόνη στερείται τερατογόνου δράσης σε ποντίκια. Τα κουνέλια που λαμβάνουν σπειρονολακτόνη έδειξαν μειωμένο ποσοστό σύλληψης, αυξημένο ρυθμό απορρόφησης, και χαμηλότερο αριθμό γεννήσεων ζώντων. Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις, αλλά παρατηρήθηκε περιορισμένη, σχετιζόμενη με τη δοσολογία υποπρολακτιναμία και μείωση του κοιλιακού προστάτη και του βάρους των σπερματοδόχων κύστεων στους άνδρες, και αυξημένη έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και αύξηση του βάρους των ωοθηκών και της μήτρας σε θηλυκά. Θηλυκοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων των αρρένων εμβρύων αναφέρθηκε σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους.

Δεν υπάρχουν μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η σπειρονολακτόνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η κανρενόνη, ένας κύριος (και ενεργός) μεταβολίτης της σπειρονολακτόνης, εμφανίζεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω του άγνωστου δυναμικού για ανεπιθύμητες ενέργειες στο θηλασμό του βρέφους, θα πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Έχει αναφερθεί υπνηλία και ζάλη. Απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων μέχρι να καθορισθεί η ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με σπειρονολακτόνη:

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες): καλοήθες νεόπλασμα του μαστού

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης της ακοκκιοκυτταραιμίας), θρομβοπενία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: διαταραχές των ηλεκτρολυτών, υπερκαλιαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές: διαταραχές της λίμπιντο, σύγχυση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: ζάλη, κεφαλαλγία, αταξία

Διαταραχές του γαστρεντερικού: γαστρεντερικές διαταραχές, ναυτία, διάρροια, έμετος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), εξάνθημα φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αλωπεκία, υπερτρίχωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, πεμφιγοειδές (μη γνωστή συχνότητα)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: κράμπες ποδών

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: μαστοδυνία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία*, ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: κακουχία, πυρετός

*Η γυναικομαστία είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας με σπειρονολακτόνη, παρόλα αυτά, σπάνια μπορεί να επιμείνει κάποια διόγκωση του μαστού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με ναυτία, έμετο, υπνηλία, διανοητική σύγχυση, κηλιδοβλατιδώδες ή ερυθματώδες εξάνθημα ή διάρροια. Επίσης, με διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και αφυδάτωση.

Πρέπει να εφαρμόζεται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία, πρόκληση εμέτου ή πλύση στομάχου. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Κατάλληλη αντιμετώπιση της απώλειας υγρών, της διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και της υπότασης.

Η υπερκαλιαιμία αντιμετωπίζεται με γρήγορη χορήγηση γλυκόζης (20%-50%) και απλής ινσουλίνης, με χορήγηση 0,25 έως 0,5 μονάδων ινσουλίνης ανά γραμμάριο γλυκόζης.

Μπορούν επίσης να χορηγηθούν διουρητικά που βοηθούν στην αποβολή του καλίου καθώς και ιοντοανταλλακτικές ρητίνες, των οποίων η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί όπως απαιτείται. Η χρήση της σπειρονολακτόνης πρέπει να διακοπεί και να περιορισθεί η λήψη καλίου (και από τις τροφές).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C03DA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μηχανισμός Δράσης

Η σπειρονολακτόνη είναι ειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, δρώντας κατά κύριο λόγο μέσω συναγωνιστικής σύνδεσης με τους υποδοχείς στην εξαρτώμενη από την αλδοστερόνη θέση ανταλλαγής νατρίου-καλίου στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Η σπειρονολακτόνη αυξάνει την απέκκριση του νατρίου και του νερού, ενώ κατακρατάται κάλιο. Η σπειρονολακτόνη ενεργεί τόσο ως διουρητικό όσο και ως αντιπερτασικό φάρμακο μέσω αυτού του μηχανισμού. Μπορεί να χορηγηθεί μόνη της ή με άλλους διουρητικούς παράγοντες που δρουν εγγύτερα στο νεφρικό σωληνάριο.

Ανταγωνιστική Δράση στην Αλδοστερόνη

Αυξημένα επίπεδα του αλατοκορτικοειδούς αλδοστερόνη, παρατηρούνται στον πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Οι οίδηματώδεις καταστάσεις στις οποίες εμπλέκεται συνήθως ο δευτεροπαθής αλδοστερονισμός περιλαμβάνουν τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την κίρρωση του ήπατος, και το νεφρωσικό σύνδρομο. Η σπειρονολακτόνη, καθώς ανταγωνίζεται με την αλδοστερόνη για τις θέσεις των υποδοχέων, παρέχει αποτελεσματική θεραπεία για το οίδημα και τον ασκίτη σε αυτές τις καταστάσεις. Η σπειρονολακτόνη εξουδετερώνει το δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό που προκαλείται από την μείωση όγκου και τη συσχετιζόμενη απώλεια νατρίου που προκαλείται από δραστική διουρητική θεραπεία.

Η σπειρονολακτόνη είναι αποτελεσματική στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Είναι επίσης αποτελεσματική στις περισσότερες περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπέρτασης, παρά το γεγονός ότι η έκκριση της αλδοστερόνης μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων σε καλοήγη ιδιοπαθή υπέρταση.

Η σπειρονολακτόνη δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το ουρικό οξύ στον ορό, ότι επιφέρει ουρική αρθρίτιδα, ή ότι μεταβάλλει το μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Σοβαρή Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η μελέτη RALES ήταν μια πολυεθνική, διπλά-τυφλή μελέτη σε 1663 ασθενείς, με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$, με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας Κατηγορίας IV στην κλίμακα NYHA στους τελευταίους 6 μήνες, και με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III-IV κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν ένα διουρητικό αγκύλης και, εφόσον ήταν ανεκτό, έναν αΜΕΑ. Οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού $>2,5$ mg/dL κατά την έναρξη της μελέτης, ή με πρόσφατη αύξηση της τάξεως του 25%, ή με τιμές καλίου ορού $>5,0$ mEq/L κατά την έναρξη της μελέτης, αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 με σπειρονολακτόνη 25 mg από του στόματος μια φορά ημερησίως ή με εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς στους οποίους η δόση 25 mg μια φορά ημερησίως ήταν καλώς ανεκτή, η δόση αυξήθηκε σε 50 mg μια φορά ημερησίως, όπως ενδεικνυόταν κλινικά. Στους ασθενείς στους οποίους η δόση 25 mg μια φορά ημερησίως δεν ήταν καλώς ανεκτή, η δόση μειώθηκε στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Το κύριο τελικό σημείο για τη μελέτη RALES ήταν το χρονικό διάστημα έως την θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η μελέτη RALES διεκόπη πρόωρα, μετά από μέση παρακολούθηση 24 μηνών, λόγω του σημαντικού οφέλους που ανιχνεύθηκε στη θνητότητα σε μία προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Η σπειρονολακτόνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$, 95% CI 18%-40%). Η σπειρονολακτόνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου από καρδιολογικά αίτια, κυρίως αιφνίδιου θανάτου και θανάτου από προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια κατά 31% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$, 95% CI 18%-42%).

Η σπειρονολακτόνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο εισαγωγής σε νοσοκομείο για καρδιακά αίτια (που ορίζεται ως επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, στηθάγχη, κοιλιακές αρρυθμίες ή έμφραγμα του μυοκαρδίου) κατά 30% ($p < 0,001$, 95% CI 18%-41%). Αλλαγές στην κατηγορία στην κλίμακα NYHA ήταν πιο ευνοϊκές στην ομάδα της σπειρονολακτόνης: στην ομάδα της σπειρονολακτόνης η κατηγορία στην κλίμακα NYHA βελτιώθηκε στο τέλος της μελέτης στο 41% των ασθενών και επιδεινώθηκε στο 38% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπου βελτιώθηκε στο 33% των ασθενών και επιδεινώθηκε στο 48% ($p < 0,001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει έλλειψη ουσιαστικών πληροφοριών από κλινικές μελέτες με τη σπειρονολακτόνη σε παιδιά. Αυτό είναι αποτέλεσμα αρκετών παραγόντων: οι λίγες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό, η χρήση της σπειρονολακτόνης σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, οι μικροί αριθμοί των ασθενών που

αξιολογήθηκαν σε κάθε μελέτη και οι διαφορετικές ενδείξεις που μελετήθηκαν. Οι δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται στην κλινική εμπειρία και σε μελέτες περιγραφής περιπτώσεων, καταγεγραμμένες στην επιστημονική βιβλιογραφία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η σπειρονολακτόνη μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς. Παράγωγα που περιέχουν θείο είναι οι κυρίαρχοι μεταβολίτες και πιστεύεται ότι είναι οι κύριοι υπεύθυνοι, μαζί με τη σπειρονολακτόνη, για τα θεραπευτικά αποτελέσματα του φαρμάκου. Τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από 12 υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση 100 mg σπειρονολακτόνης καθημερινά για 15 ημέρες. Την 15η ημέρα, η σπειρονολακτόνη δόθηκε αμέσως μετά από ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά πρωινό γεύμα και το αίμα λήφθηκε στη συνέχεια.

	Παράγοντας Συγκέντρωσης: AUC (0-24 ώρες, Ημέρα 15)/AUC (0-24 ώρες, Ημέρα 1)	Μέση Μέγιστη Τιμή Συγκέντρωσης Πλάσματος	Μέση (SD) περίοδος Ημιζωής Κατόπιν Σταθερής Κατάστασης
7-α-(θειομέθυλ) σπειρολακτόνη	1,25	391 ng/mL σε 3,2 ώρες	13,8 ώρες (6,4) (τελική)
6-β-υδρόξυ-7-α- (θειομέθυλ) σπειρολακτόνη	1,50	125 ng/mL σε 5,1 ώρες	15,0 ώρες (4,0) (τελική)
Κανρενόνη	1,41	181 ng/mL σε 4,3 ώρες	16,5 ώρες (6,3) (τελική)
Σπειρονολακτόνη	1,30	80 ng/mL σε 2,6 ώρες	Περίπου 1,4 ώρες (0,5) (β ημιζωή)

Η φαρμακολογική δράση των μεταβολιτών της σπειρονολακτόνης στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, οι αντι-αλατοκορτικοειδικές δραστηριότητες των μεταβολιτών κανρενόνη (C), 7-α-(θειομέθυλ) σπειρολακτόνη (TMS), και 6-β-υδρόξυ-7-α-(θειομέθυλ) σπειρολακτόνη (HTMS), σε σχέση με τη σπειρονολακτόνη, ήταν 1,10, 1,28, και 0,32, αντίστοιχα, σε αρουραίους στους οποίους τα επινεφρίδια είχαν αφαιρεθεί. Σε σχέση με τη σπειρονολακτόνη, οι δεσμευτικές τους συγγένειες με τους υποδοχείς αλδοστερόνης σε τομές νεφρών αρουραίων ήταν 0,19, 0,86, και 0,06, αντίστοιχα.

Στους ανθρώπους, οι δραστηριότητες των TMS και 7-α-thiospirolactone στην αντιστροφή των αποτελεσμάτων του συνθετικού αλατοκορτικοειδούς, fludrocortisone, στη σύνθεση ουρικού ηλεκτρολύτη ήταν 0,33 και 0,26, αντίστοιχα, σε σχέση με τη σπειρονολακτόνη. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις αυτών των στεροειδών δεν έχουν καθοριστεί, η ελλιπής απορρόφηση τους και/ή ο μεταβολισμός τους της πρώτης διόδου δεν μπορούσε να αποκλειστεί ως αιτία για τις μειωμένες δραστηριότητες τους *in vivo*.

Η σπειρονολακτόνη και οι μεταβολίτες της είναι περισσότερο από 90% δεσμευμένοι από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα και δευτερευόντως στη χολή.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της σπειρονολακτόνης εκτιμήθηκε σε μία μελέτη άπαξ δόσης σε εννιά υγιείς εθελοντές που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Η τροφή αύξησε την βιοδιαθεσιμότητα της μη μεταβολισμένης σπειρονολακτόνης σχεδόν κατά 100%. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα αναφορικά με τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται στην κλινική εμπειρία και σε μελέτες περιγραφής περιπτώσεων, καταγεγραμμένες στην επιστημονική βιβλιογραφία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, Μεταλλαξιογένεση, Μείωση της Γονιμότητας

Η χορηγούμενη από του στόματος σπειρονολακτόνη έχει αποδειχθεί ότι δημιουργεί όγκους σε διατροφικές μελέτες χορηγήσεως που έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους, με τις πολλαπλασιαστικές επιπτώσεις να εκδηλώνονται σε ενδοκρινή όργανα και στο ήπαρ. Σε μία 18-μηνιαία μελέτη με δόσεις περίπου 50, 150 και 500 mg/kg/ημέρα, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε καλοήγη αδενώματα του θυρεοειδούς και των όρχεων και στους αρσενικούς αρουραίους, μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση των πολλαπλασιαστικών αλλαγών στο ήπαρ (συμπεριλαμβανομένων ηπατομεγαλίας και υπερπλαστικών οζιδίων). Σε μία 24-μηνιαία μελέτη στην οποία στην ίδια ποικιλία αρουραίων χορηγήθηκαν δόσεις περίπου 10, 30, 100 και 150 mg/kg/ημέρα σπειρονολακτόνης, το εύρος των πολλαπλασιαστικών επιπτώσεων συμπεριλάμβανε σημαντικές αυξήσεις σε ηπατοκυτταρικά αδενώματα και διάμεσους κυτταρικούς όγκους των όρχεων στους άρρενες, και σημαντικές αυξήσεις σε θυλακιώδη αδενώματα και καρκινώματα του θυρεοειδούς και στα δύο φύλα. Υπήρξε επίσης μια στατιστικά σημαντική, αλλά μη σχετιζόμενη με τη δόση, αύξηση στους καλοήγηις πολύποδες του στρώματος ενδομητρίου στα θήλεα.

Μια δόσοεξαρτώμενη (άνω των 20 mg/kg/ημέρα) επίπτωση εμφάνισης μυελοκυτταρικής λευχαιμίας παρατηρήθηκε σε αρουραίους στους οποίους χορηγούνταν ημερήσιες δόσεις καλιούχου canrenoate (μια ένωση χημικά παρόμοια με τη σπειρονολακτόνη και της οποίας ο κύριος μεταβολίτης, κανρενόνη, είναι επίσης ένας σημαντικός μεταβολίτης της σπειρονολακτόνης στον άνθρωπο) για χρονικό διάστημα 1 έτους. Σε 2ετείς μελέτες σε αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση καλιούχου canrenoate συνδέθηκε με μυελοκυτταρική λευχαιμία και με όγκους στο ήπαρ, το θυρεοειδή, τους όρχεις και το μαστό.

Ούτε η σπειρονολακτόνη ούτε η καλιούχος canrenoate είχαν μεταλλαξιογόνες επιδράσεις σε δοκιμασίες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν βακτήρια ή μύκητες. Στην απουσία

ενεργοποίησης του μεταβολισμού, ούτε η σπειρονολακτόνη ούτε η καλιούχος canrenoate έχουν αποδειχθεί ότι είναι μεταλλαξιογόνες σε δοκιμασίες σε θηλαστικά *in vitro*. Με την παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης, η σπειρονολακτόνη έχει αναφερθεί ότι είναι αρνητική σε ορισμένες δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης σε θηλαστικά *in vitro* και ασαφής (αλλά ελαφρώς θετική) για μεταλλαξιογένεση σε άλλες δοκιμασίες σε θηλαστικά *in vitro*. Με την παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης, η καλιούχος canrenoate έχει αναφερθεί ότι είναι θετική σε μεταλλαξιογένεση σε ορισμένες δοκιμασίες σε θηλαστικά *in vitro*, ασαφής σε άλλες και αρνητική σε κάποιες άλλες.

Σε μία μελέτη αναπαραγωγής τριών νεογνών σε θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν διατροφικές δόσεις των 15 και 50 mg/kg/ημέρα σπειρονολακτόνης, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρωμα και τη γονιμότητα, αλλά υπήρξε μια μικρή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των θνησιγενών νεογνών στα 50 mg/kg/ημέρα. Η σπειρονολακτόνη, όταν ενέθηκε σε θηλυκούς αρουραίους (100 mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες, ενδοπεριτοναϊκώς), βρέθηκε να αυξάνει τη διάρκεια του κύκλου του οίστρου, παρατείνοντας το μεσοδιάστημα σεξουαλικής αδράνειας μεταξύ των οίστρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και προκαλώντας συνεχή μεσοδιαστήματα σεξουαλικής αδράνειας μεταξύ των οίστρων κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 2 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Οι επιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με καθυστερημένη ανάπτυξη των ωοθυλακίων και μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων των οιστρογόνων, τα οποία θα αναμένεται να επηρεάσουν το ζευγάρωμα, τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα. Σπειρονολακτόνη (100 mg/kg/ημέρα), που χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς σε θηλυκά ποντίκια κατά τη διάρκεια περιόδου συμβίωσης 2 εβδομάδων με αρσενικά ποντίκια τα οποία δεν ελάμβαναν θεραπεία, μείωσε τον αριθμό των ποντικίων που ζευγάρωσαν και είχαν σύλληψη (επίδραση που φαίνεται να προκαλείται από αναστολή της ωορρηξίας) και μείωσε τον αριθμό των εμβρύων που εμφυτεύθηκαν στα ποντίκια που κυοφόρησαν (αποτέλεσμα που φαίνεται να έχει προκληθεί από αναστολή της εμφύτευσης), και στα 200 mg/kg αύξησε επίσης τη λανθάνουσα περίοδο για ζευγάρωμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium sulfate dihydrate, Starch maize, Polyvidone, Felcofix peppermint No 16433, Magnesium stearate. Επικάλυψη δισκίου: Hypromellose 5cps, Hypromellose 15 cps, Macrogol 400, Opaspray M-1-6032B Yellow (Water purified, Titanium dioxide CI 77891 E171, Industrial methylated spirit 74 OP, Hypromellose 2910, Iron oxide (yellow) CI 77492 E172, Iron oxide (red) CI 77491 E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει blisters PVC/PVDC/αλουμινίου των 20 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν είναι απαραίτητες.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό:

Εάν είναι απαραίτητο να παρασκευαστεί εναιώρημα για παιδιατρική χρήση, αυτό μπορεί να γίνει με κονιορτοποίηση δισκίων σπειρονολακτόνης με λίγες σταγόνες γλυκερίνης και προσθήκη σιροπιού κερασιού. Μια τέτοια παρασκευή είναι σταθερή για ένα μήνα εάν φυλαχθεί στο ψυγείο (βλέπε παράγραφο 4.2).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Ν. Ψυχικό

Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Aldactone F.C.TAB 25 mg: 41132/10/31-05-2011

Aldactone F.C. TAB 100 mg: 41134/10/31-05-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Aldactone F.C. TAB 25 mg: 05-09-1963/31-05-2011

Aldactone F.C. TAB 100 mg: 20-08-1997/31-05-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ