

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spirix, 25 mg tabletid
Spirix, 50 mg tabletid
Spirix, 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg, 50 mg või 100 mg spironolaktooni.
INN. *Spironolactonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Spirix 25 mg tablett: poolitusjoonega valge tablett märgistus AB 43 ühel küljel.

Spirix 50 mg tablett: poolitusjoonega valge tablett märgistus AB 72 ühel küljel.

Spirix 100 mg tablett: poolitusjoonega valge tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astsiit ja tursed maksatsirroosi korral. Primaarne hüperaldosteronism. Tursete, kardiovaskulaarse puudulikkuse või arteriaalse hüpertensiooni täiendavaks raviks.

Märkus. Ravimit kasutatakse tursete ja hüpertensiooni raviks kombineerituna teiste diureetikumide ja antihüpertensiivsete ravimitega peamiselt hüperaldosteronismi põhjustavate haiguste korral, näiteks südamepuudulikkus, maksatsirroos, nefrootiline sündroom ja renaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

- Astsiit ja tursed

Algannus on 100 mg ööpäevas manustatuna kas ühe või mitme annusena. Annust kohandatakse 5-päevase ravi järel, tavaline säilitusannus on vahemikus 25...200 mg ööpäevas.

- Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismi kirurgilise ravi eelsel perioodil võib kasutada annust vahemikus 100...400 mg ööpäevas. Juhul kui kirurgiline ravi ei ole võimalik, tuleb pikaajalise ravi korral kasutada madalaimat toimivat annust.

- Krooniline südamepuudulikkus

Täiendava ravina täiskasvanutele 25 mg ööpäevas südamepuudulikkuse süvenemise pidurdamiseks ja suremuse vähendamiseks (vt lõik 5.1).

Lapsed

Algannus on 1...3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, manustatuna kas üksikannusena või 2...4 jagatud annusena. Säilitusravi korral või kombinatsioonis teiste diureetikumidega tuleb annust vähendada 1...2 mg/kg-ni.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine vanusest lähtuvalt ei ole tavaliselt vajalik, siiski tuleb eakate patsientide puhul arvestada hüperkaleemia ohuga (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksatsirroosi korral on spironolaktooni ja tema metaboliitide metabolism vähenenud, seetõttu tuleb spironolaktooni annust või manustamise sagedust vastavalt vajadusele vähendada.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge (glomerulaarfiltratsioon >50 ml/min) või mõõduka (glomerulaarfiltratsioon 10-50 ml/min) neerupuudulikkuse korral tuleb spironolaktooni annust või manustamise sagedust vastavalt vajadusele vähendada. Raske neerupuudulikkuse (glomerulaarfiltratsioon <10 ml/min) korral ei tohi spironolaktooni kasutada (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Tabletid võtta klaasitäie veega. Soovitav on neelata tabletid tervelt, kuid vajadusel võib neid ka poolitada, närida või purustada.

4.3 Vastunäidustused

Spironolaktoon on vastunäidustatud järgmiste seisundite või haiguste korral:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- hüperkaleemia;
- hüponatreemia;
- äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.2);
- raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsioon <10 ml/min);
- anuuria;
- rasedus ning rinnaga toitmine;
- Addisoni tõbi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõiki diureetikume saavaid patsiente tuleb jälgida vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete suhtes, nagu näiteks hüpomagneseemia, hüponatreemia, hüpokloreemiline alkaloos ja hüperkaleemia.

Spironolaktooni tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on oht hüperkaleemia ja/või atsidoosi tekkeks, nagu näiteks eakad patsiendid, diabeetikud ja neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsiendid. Pöörduv hüperkloreemiline metaboolne atsidoos, enamasti koos hüperkaleemiaga, võib mõnel dekompanseeritud maksatsirroosiga patsiendil tekkida isegi normaalne neerutalitluse korral. Taolistel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida vere elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust ning happelistsakaalu.

Koos spironolaktooniga ei ole soovitatav kasutada teisi kaaliumisäästvaid diureetikume ega kaaliumipreparaate.

Samaaegse ravi korral AKE inhibiitoritega võib tekkida tõsine hüperkaleemia. Kui AKE inhibiitoriga ravitaval haigel lisatakse raviskeemi spironolaktoon, tuleb vere elektrolüütide ja kreatiniinisaldust kontrollida hiljemalt 72 tundi pärast ravi alustamist. Seejärel tuleb vere elektrolüütide ja kreatiniinisaldust kontrollida ühe nädala möödudes, edasi ühe kuu möödudes kolme kuu vältel, seejärel iga kolme kuu möödudes ja ühe aasta pärast iga 6 kuu möödudes. Hüperkaleemia kahtlusel (hoiatavad sümptomid on paresteesiad, lihaskrampid, väsimus, jäsemete lõtv paralüüs, bradükardia) tuleks teostada EKG uuring. Samas on oluline siiski jälgida ka seerumi kaaliumi sisaldust, kuna kerge

hüperkaleemia ei pruugi anda muutusi EKG-s. Hüperkaleemia korral tuleb spironolaktoonravi koheselt katkestada.

Spironolaktoon võib põhjustada lühiajalise jääklämmastikusisalduse tõusu veres, eriti olemasoleva neerutalitluse häire korral.

Spironolaktoon võib põhjustada kerget atsidoosi.

Kombineerimisel teiste diureetikumidega võib tekkida lahjendushüponatreemia (vt lõik 4.5).

Ravi ajal spironolaktooniga võib meestel tekkida günekomastia ja naistel rinnanäärmete suurenemine ja pakitsus (vt lõik 4.8). Günekomastia teke näib olevat seotud nii annuse kui ka ravi pikkusega, ja tavaliselt taandub spironolaktoonravi katkestamisel. Harvadel juhtudel on günekomastia jäänud püsima ka pärast ravi katkestamist.

Ravim sisaldab abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendi ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA)

Spironolaktooni samaaegsel kasutamisel koos MSPVA-dega võib tekkida hüperkaleemia ja suurenenud nefrotoksilisuse oht. Spironolaktooni ja indometatsiini samaaegsel manustamisel vähenes spironolaktooni natriureetiline toime 50% võrra.

Tsüklosporiin

Spironolaktooni samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia ja suurenenud nefrotoksilisuse oht.

AKE inhibiitorid, antihüpertensiivsed ravimid

Spironolaktooni samaaegsel kasutamisel koos AKE inhibiitoritega võib tekkida tõsine hüperkaleemia (vt lõik 4.4). Spironolaktoon võib tugevdada samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet, seetõttu tuleks kaaluda nende annuse vähendamist.

Diureetikumid

Spironolaktooni kombineerimisel teiste diureetikumidega võib tekkida lahjendus hüponatreemia. Spironolaktoon võib tugevdada teiste samaaegselt kasutatavate diureetikumide hüpotensiivset toimet, seetõttu tuleks kaaluda nende annuse vähendamist.

Kortikosteroidid, AKTH

Võib ilmned intensiivistunud elektrolüütide kadu, eriti hüpokaleemia.

Digoksiin

Spironolaktoon võib vähendada digoksiini kliirensit ja suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni. Samuti võib samaaegne ravi spironolaktooniga mõjutada digoksiini plasmakontsentratsiooni määramise tulemusi (RIA-meetodil), mistõttu tuleb määramistulemuste interpreteerimisel olla ettevaatlik.

Antikoagulandid

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringutes on spironolaktoon vähendanud varfariini toimet.

Kolestüramiin

Spironolaktooni ja kolestüramiini samaaegsel kasutamisel võib tekkida hüperkaleemia ning hüperkloreemiline metaboolne atsidoos. Seetõttu tuleb samaaegse ravi korral spironolaktooni ja kolestüramiiniga jälgida plasma elektrolüütide sisaldust.

Vasoaktiivsed amiinid (nt noradrenaliin)

Kuna apironolaktoon vähendab veresoonkonna vastust noradrenaliinile, tuleks olla ettevaatlik üld- või lokaalanesteesia teostamisel spirionolaktooni saavatel patsientidel.

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)

Tundlikkus lihasrelaksantidele võib suurenedada.

Liitium

Üldjuhul ei tohiks liitiumi kasutada koos diureetikumidega. Diureetikumid vähendavad liitiumi renaalset kliirensit ja on suur oht liitiumi mürgistuse tekkeks.

Alkohol, barbituraadid või narkootikumid

Spirionolaktooni ortosaatilist hüpotensiooni tekitav toime võib võimenduda.

Neomütsiin

Aeglustub spirionolaktooni imendumine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Väga suurte annuste (>450 mg/ööpäevas) kasutamisel on täheldatud viljatuse teket (vt lõik 4.8). Selliseid annuseid kasutatakse kliinilises praktikas siiski harva.

Rasedus

Loomkatsetes on spirionolaktoon osutunud teratogeenseks ja embrüotoksiliseks. Raseduse ja rinnaga toitmise ajal ei tohi spirionolaktooni kasutada.

Imetamine

Spirionolaktooni aktiivne metaboliit kanrenoon eritub väheses koguses rinnapiima. Spirionolaktooni kasutamise ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aeg-ajalt on spirionolaktooni kasutajatel tekkinud unisust ja segasust (vt lõik 4.8), seda eriti ravi alustamisel, mistõttu on soovitatav ravi algul autojuhtimist ja ohtlike seadmetega töötamist vältida. Piirangu kestuse määrab arst individuaalselt.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa kasutades MedDRA-esinemissageduse klassifikatsiooni: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000, sealhulgas üksikjuhud); teadmata: esinemissagedust ei ole olemasolevate andmete alusel võimalik hinnata.:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: agranulotsütoos, eosinofiilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Harv: eosinofiilia ja lööve (I-tüüpi allergiline reaktsioon)

Endokriinsüsteemi häired

Väga sage: hüperkaleemia (neerupuudulikkusega patsientidel ja samaaegselt kaaliumipreparaate saanud patsientidel)

Sage: hüperkaleemia (eakatel patsientidel, diabeetikutel ja AKE inhibiitoreid kasutanud patsientidel)

Harv: hüponatreemia, dehüdratatsioon, porfüüria.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: jääklämmastikuisalduse suurenemine veres

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: nõrkus, segasus ja unisus (maksatsirroosiga haigetel), peavalu

Väga harv: paralüüs, hüperkaleemiast tingitud parapleegia

Südame häired

Väga sage: hüperkaleemiast tingitud rütmihäired (neerupuudulikkusega patsientidel ja samaaegselt kaaliumipreparaate saanud patsientidel)

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus ja oksendamine

Harv: gastriit, mao- või kaksteisteõrmiksoole haavand, seedetrakti verejooks, kõhuvalu ja kõhulahtisus

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, urtikaaria

Väga harv: alopeetsia, ekseem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: süsteemne erütematoosne luupus, annulaarne eüteem

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: libiido vähenemine, erektiilne düsfunktsioon, günekomastia (meestel); rindade suurenemine ja pakitsus (naistel), menstruatsioonihäired

Sage: muutused tupesekretsioonis,

Teadmata: viljatus väga suurte annuste kasutamisel (>450 mg/ööpäevas).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võivad esineda hüperkaleemia, uimasus, segasusseisund, südame rütmihäired. Ravi on sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaaliumisäästvad diureetikumid, aldosterooni antagonistid

ATC-kood: C03DA01

Spirolaktoon blokeerib aldosterooni seondumist selle tsütoplasmaatilistele retseptoritele. Sellise toime tulemusena ei saa aldosteroon oma retseptori kaudu rakkude siseneda ning aldosterooni poolt indutseeritud valkude sünteesi ei toimu. Vastusreaktsioonina vähenevad oluliselt aldosterooni toime, naatriumi tagasiimendumine ja kaaliumi sekretsioon. Aldosterooni retseptoreid leidub nii neerudes kui ka ekstrarenaalselt, nt süljenäärmetes ja soolestikus. Spirolaktooni toime avaldub ainult endo- või eksogeense aldosterooni olemasolu korral.

Aldosteroonisisalduse tõus vereseerumis võib ravimi toimet vähendada.

Terapeutiliste annuste juures ei vähene aldosterooni produktsioon ega väljutamine.

Spirolaktoon suurendab nii naatriumi kui ka kloriidide eritumist ja vähesel määral kaltsiumi väljutamist; väheneb kaaliumi ja lämmastiku eritumine ning samuti uriini happesus. Spirolaktoon vähendab magneesiumi eritumist neerude kaudu.

Üksinda kasutatuna omab spirolaktoon vaid vähest diureetilist toimet. Tiasiidide või linguidiureetikumide samaaegse manustamisega saab natriureesi suurendada.

Spirolaktoon võib glomerulaarfiltratsiooni langetamise tõttu suurendada kusihappe sisaldust seerumis.

Hüpermineralokortikoid-sündroomide ning primaarse või sekundaarse hüperaldosteronismiga kulgevate haiguste puhul on ravimil kirjeldatud vererõhku alandavat toimet.

Spirolaktooni üksikannuse suukaudsel manustamisel algab aldosteroonivastane toime 2...4 tunni pärast. Maksimaalne toime saavutatakse 6...8 tunni pärast ning see kestab 16...24 tundi.

Ravimi kliiniline toime avaldub pideva manustamise puhul järkjärgult ning maksimaalne toime saavutatakse 2...3 päeva pärast või hiljem. Osadel juhtudel võib maksimaalne diureetiline toime saabuda ka alles 2 nädala pärast.

Spirolaktooni kasutamine kroonilise südamepuudulikkuse täiendava ravina

RALES (*Randomized ALdactone Evaluation Study*) uuringus osalejad said lisaks kardiovaskulaarse puudulikkuse standardravile (AKE-inhibiitor, linguidiureetikum ja osadel juhtudel ka digoksiin) topeltpimeuuringus randomiseeritult 1 kord ööpäevas kas 25 mg spirolaktooni (n=822) või sobivat platseebot (n=841). Uuringu planeeritud vaheanalüüsil, mis viidi läbi pärast keskmiselt 24 kuu pikkust raviperioodi, täheldati spirolaktooni rühmas üldsuresuse vähenemist 30% (suhteline risk 0,70; 95% usaldusvahemik 0,60-0,82; $p<0,001$) ja kardiaalse suuresuse vähenemist 31% (suhteline risk 0,69; 95% usaldusvahemik 0,58-0,82; $p<0,001$) võrra, samuti parandas ravi spirolaktooniga statistiliselt olulisel määral NYHA klassifikatsiooni astet ($p<0,001$). Lisaks sellele vähenes 24 kuu jooksul spirolaktooni rühmas hospitaliseerimine kardiovaskulaarse puudulikkuse süvenemise tõttu 35% võrra (suhteline risk 0,65; 95% usaldusvahemik 0,54-0,77; $p<0,001$). Üldiselt taluti spirolaktooni hästi. Kõrvaltoimete tõttu oli uuringu sunnitud katkestama ainult 8% patsientidest spirolaktooni rühmas ja 5% patsientidest platseeborühmas. Vaheanalüüsi tulemuste põhjal otsustati uuring ennetähtaegselt katkestada, arvestades ravi ilmselget kasu patsientidele spirolaktooni rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Spirolaktoon imendub suu kaudu manustamisel ligikaudu 73% ulatuses. Spirolaktooni maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...2 tunni pärast, tema aktiivse metaboliidi kanrenooni puhul 3 tunni pärast.

Jaotumine

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse spirolaktooni igapäevasel manustamisel 3...8 päeva pärast. Maksatsirroosi ja astsiidi puhul saavutatakse tasakaalukontsentratsioon alles 14 päeva pärast. Plasmavalkudele seonduvad spirolaktoon ja selle metaboliidid 98 % ulatuses.

Biotransformatsioon

Spirolaktooni ainevahetus toimub peamiselt maksas ja neerudes. 80% metaboliitidest sisaldavad väävlit: tiometüülspirolaktoon IV (farmakoloogiliselt aktiivne põhimetaboliit) ja V ning samuti nende sulfoksiidid; ligikaudu 20% metaboliitidest moodustavad amneoonid, mille tähtsaimaks esindajaks on kanrenoon (metaboliit II).

Suu kaudu manustamisel on spirolaktooni poolväärtusaeg 1...2 tundi. Kanrenooni eliminatsiooni poolväärtusaeg on 18...23 tundi.

Eritumine

Spirolaktooni eliminatsioon toimub neerude ja maksa kaudu.

Radioaktiivselt märgistatud spirolaktooni ühekordse annuse suukaudsel manustamisel sedastati 6 päeva jooksul uriinist 47...57% ja väljaheitest 35...41% manustatud kogusest. Muutumatul kujul eritunud spirolaktooni osa oli väike.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Muid andmeid kui on esitatud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes osades ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ränikolloid,
laktoos,
magneesiumstearaat,
mikrokristalne tselluloos,
naatriumtärklisglükonaat (50 mg ja 100 mg tablettidel),
agar (25 mg tablettidel),
naatriumlaaurüülsulfaat,
polüvidoon,
riisitärklis.
Maitseained: levomentool (50 mg ja 100 mg tablettidel) ja piparmündiõli.

6.2 Sobimatus

Kaaliumi sisaldavad preparaadid suurendavad hüperkaleemia tekke ohtu. Teiste diureetikumide ja antihüpertensiivsete ainete toime tugevneb. Spironolaktooni ja digoksiini koosmanustamisel väheneb digoksiini eritumine uriiniga, mistõttu digoksiini kontsentratsioon vereplasmas suureneb.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Spirix 25 mg tabletid: 20, 60 või 100 tabletti plastikpudelis
Spirix 50 mg tabletid: 20 või 100 tabletti plastikpudelis
Spirix 100 mg tabletid: 20 tabletti plastikpudelis

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
Põlva 63308
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Spirix 25 mg tabletid: 131596
Spirix 50 mg tabletid: 131696
Spirix 100 mg tabletid: 131796

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.03.1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2013