

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spirogamma 50, 50 mg tabletid
Spirogamma 100, 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine:

1 Spirogamma 50 poolitusjoonega tablett sisaldab 50 mg spironolaktooni.

1 Spirogamma 100 ristpoolitusjoonega tablett sisaldab 100 mg spironolaktooni.

INN. *Spironolactonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Astsiit ja tursed maksatsirroosi korral.
- Primaarne hüperaldosteronism.
- Tursete, kardiovaskulaarse puudulikkuse või arteriaalse hüpertensiooni täiendav ravi.

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

Annus ja ravi kestus määratakse individuaalselt, sõltuvalt hüperaldosteronismi raskusest ja ulatusest.

Annuste määramisel kehtivad järgmised juhised:

Ravi alguses manustatakse 100 mg üks või kaks korda päevas 3...6 päeva jooksul.

Kui toime ei ole piisav, võib päevast annust suurendada maksimaalselt kuni 400 mg spironolaktoonile päevas.

Säilitusannusena piisab reeglina 50...100 mg-st kuni maksimaalselt 100...200 mg-st spironolaktoonist päevas.

Säilitusannuse võib sisse võtta kord päevas, igal teisel või igal kolmandal päeval, olenevalt vajadusest.

Krooniline südamepuudulikkus

Täiendava ravina täiskasvanutele 25...50 mg ööpäevas.

Lapsed:

Algannus on 1...3 mg spironolaktooni ühe kilogrammi kehakaalu kohta päevas, 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 4.4).

Neerupuudulikkus

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 4.3).

Manustamisviis

Tabletid tuleb sisse võtta tervelt koos piisava koguse vedelikuga.

Manustamise kestus

Raviarst otsustab ravi kestuse, mis peab piirduma nii lühikese ajaga kui võimalik. Vajadust pikaajalise ravi järele tuleb regulaarsete intervallide järel hinnata.

Lastele ei tohi Spirogamma't manustada kauem kui 30 päeva.

4.3 Vastunäidustused

Spirogamma't ei tohi manustada, kui esineb:

- ülitundlikkus toimeaine (spironolaktooni) või mõne ravimi koostisosa suhtes
- anuuria
- äge neerupuudulikkus
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min, arvestatuna 1,73 m² kehapinna kohta või seerumi kreatiniini väärtus üle 1,8 mg/dl)
- hüperkaleemia
- hüponatreemia
- rasedus ja imetamine
- Addisoni tõbi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vajalik on eriti hoolikas arstlik järelevalve, kui esineb:

- kerge neerufunktsiooni kahjustus (seerumi kreatiniini väärtused vahemikus 1,2...1,8 mg/dl või kreatiniini kliirens vahemikus 60...30 ml/min)
- patsientidel, kellel põhihaiguse tõttu on kalduvus atsidoosi ja/või hüperkaleemia tekkeks (nt *diabetes mellitus*)
- hüpotensioon
- hüповoleemia.

Spironolaktooni samaaegsel manustamisel koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumiasendajate või AKE inhibiitoritega võib tekkida eluohtlik hüperkaleemia. Seetõttu tuleb nimetatud ravimite kombineerimist spironolaktooniga vältida.

Spirogamma-ravi ajal on hädavajalik regulaarselt kontrollida seerumi naatriumi-, kaaliumi- ja kreatiniinisaldust ning happe-leelistasakaalu.

Sage seerumi kaaliumisisalduse kontroll on vajalik neerufunktsiooni kahjustuse korral, kui seerumi kreatiniini väärtused on vahemikus 1,2...1,8 mg/dl või kui kreatiniini kliirens on alla 60 ml/minutis

arvestatuna 1,73 m² kehapiina kohta, samuti Spirogamma kasutamisel kombinatsioonis teiste ravimitega, mis võiksid viia seerumi kaaliumisisalduse tõusule (vt lõik 4.5).

Spirolaktoon võib häirida diagnostilisi teste (nt digoksiin-RIA).

Ravi ajal spironolaktooniga võib meestel tekkida günekomastia ja naistel rinnanäärmete suurenemine ja pakitsus (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kombineerimine spironolaktooniga võib tekitada hüperkaleemiat.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegne kasutamine (näiteks atsetüülsalitsüülhape, indometasiin) võib vähendada spironolaktooni diureetilist toimet 50% võrra.

Kui spironolaktooni võetakse koos kaaliumi sooladega (nt kaaliumkloriid) ja kaaliumi eritumist vähendavate ainetega (kaaliumi säästvad diureetikumid nagu triamteren või amiloriid) AKE inhibiitorite või kolestüramiiniga, võib tekkida seerumi kaaliumisisalduse tõus või isegi raske ja teatud tingimustes eluohtlik hüperkaleemia (liiga kõrge kaaliumi tase veres) (vt lõik 4.3).

Samaaegsel AKE inhibiitorite, furosemiidi ja spironolaktooni manustamisel võib tekkida äge neerupuudulikkus.

Spirolaktooni kombineerimisel teiste diureetikumidega võib tekkida hüponatreemia. Spirolaktoon võib tugevdada teiste samaaegselt kasutatavate diureetikumide hüpotenstiivset toimet, seetõttu tuleks kaaluda nende annuse vähendamist.

Spirolaktoon võib tugevdada samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet, seetõttu tuleks kaaluda nende annuse vähendamist.

Spirolaktoon ja karbenoksoloon võivad teineteise toimet pärssida. Suurtes annustes lagrits toimib analoogiliselt karbenoksoloonile.

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

Digoksiini ja spironolaktooni samaaegne kasutamine võib tõsta digoksiini kontsentratsiooni veres.

Neomütsiin võib aeglustada spironolaktooni imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Spirolaktoon on raseduse ajal vastunäidustatud, kuna inimestel on kirjeldatud ravimi antiandrogeenseid toimeid. Loomkatsetes on isastel järglastel kirjeldatud genitaalide feminiseerumist. Endokriinseid häireid on kirjeldatud nii isastel kui emastel järglastel.

Spirolaktooni eritumise kohta rinnapiima puuduvad andmed. Rinnapiimast on leitud peamist metaboliiti kanrenoaati (piima-plasma kontsentratsiooni suhe 0,7) (vt lõik 5.2). Seetõttu on spironolaktoon rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi juhistelevastaval kasutamisel võib see ravim muuta teie reaktsioone sedavõrd, et autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime või ilma kindla jalgealuse toetuspinnata kohtades töötamise võime võivad olla häiritud. See kehtib eriti ravi alguses, annuste suurendamisel, ravimi vahetamisel ja koostoimel alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete sagedust hinnatakse järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

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 sage kõrvaltoime, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel, on eluohtlik hüperkaleemia, mis võib põhjustada südame arütmiaid ning hüperkaleemilist paralüüsi.

Hüponatreemia võib tekkida suure koguse vee manustamisel koos spironolaktooniga. Elektrolüütilise tasakaalu puudumist iseloomustab südame arütmia, väsimus, üldine lihaskrambid (särelihastes) või pearinglus.

Aeg-ajalt: hüperkloremilise metaboolse atsidoosi teke või süvenemine.

Väga harv: jääklämmastiksisalduse suurenemine veres.

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Võib tekkida vererõhu langus ja ortostaatiline regulatsiooni häireid.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: nõrkus, segasus, ataksia 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).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Esinemissagedus teadmata: hääle madaldumine naistel.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus ja oksendamine.

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

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit, maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, urtikaaria.

Väga harv: alopeetsia, ekseem, hüpertrihhoos, annulaarne erüteem, *lichen ruber planus* tüüpi nahamuutused.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: jalakrambid

Harv: osteomalaatsia

Väga harv: süsteemne erütematoosne luupus.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

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

Sage: muutused tupesekretsioonis, viljatus suurte annuste kasutamisel (450 mg/ööpäevas).

Uuringud

Aeg-ajalt: kusihaiguse sisalduse tõus.

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

Mürgistusnähud:

Somnolentsus ja segasusseisundid tekivad peamiselt elektrolüütide tasakaalu häirete tagajärjel (hüperkaleemia). Võivad tekkida südame erutustekke- ja juhtehäired (nt atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus, vatsakeste virvendus, südameseiskus), samuti võivad tekkida muutused EKG-s (kõrged telgisarnased T-sakid ja süvenev QRS-kompleksi laienemine).

Mürgistuse ravi:

Hüperkaleemia ravi:

Eluohutlikku hüperkaleemiat tuleb viivitamatult ravida intensiivravi tingimustes.

- Normaliseerida intra- ja ekstratsellulaarse kaaliumi suhe.

Naatriumvesinikkarbonaat suurendab kaaliumi omastamist raku poolt otsese mehhanismi kaudu: intravenoosse infusioonina 50...100 ml 1-molaarset (8,4%) naatriumvesinikkarbonaati (toime algus: mõne minuti möödudes; toime kestus: mitu tundi).

Kaaliumi sisenemist raku suurendatakse eeskätt glükoosi manustamisega: nt intravenoosse infusioonina 200 ml 25% (1,4 mol/l) glükoosilahust ja 25 rahvusvahelist ühikut lühitoimelist insuliini (1 rahvusvaheline ühik lühitoimelist insuliini 2 grammi glükoosi kohta) 30...60 minuti jooksul (toime kestus: mitu tundi).

- Võimaliku kaaliumi liia elimineerimine:

Pärast ülalkirjeldatud esmaabivõtete rakendamist tuleb kaaliumi liig organismist eemaldada pikaajaliste ravimeetmetega. Kui renaalset eritumist ei ole võimalik suurendada (nt furosemiidi süstimisega), tuleb valida neeruvälised eliminatsioonimeetodid. Soovitatav on kasutada suukaudset katioonivahetajat (nt Resonium A või kaltsium-resoonium): 1 g vaike seab soolevalendikus umbes 1 mmol kaaliumi. Seotud kaalium eritub roojaga.

Kui ülalkirjeldatud meetodite abil ei ole võimalik rakuvälise kaaliumi kontsentratsiooni alandada, peab teostama peritoneaal- või hemodialüüsi.

Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Ravimgrupp: kaaliumisäästvad diureetikumid; aldosterooni antagonistid.
ATC-kood: C03DA01

Spirolaktoon blokeerib konkureerivalt aldosterooni seostumist rakumembraani retseptoritega. Seetõttu on takistatud aldosterooni sisenemine retseptori kaudu rakku, nii et aldosteroonist sõltuv valkude süntees ei käivitu. Vastureaktsioonina väheneb oluliselt aldosterooni toime, naatriumi tagasiimendumine ja kaaliumi sekretsioon. Aldosteroonireseptoreid esineb nii renaalselt kui ekstrarenaalselt, nt süljenäärmetes ja soolestikus. Spirolaktoon avaldab toimet ainult endogeense või eksogeense aldosterooni juuresolekul. Toimet saab neutraliseerida aldosterooni annust tõstes. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei täheldatud ei aldosterooni produktsiooni ega ekskretsiooni vähenemist. Ainult väga suurte annustes pörsib spironolaktoon aldosterooni biosünteesi.

Spirolaktoon tõstab naatriumi- ja kloriidioonide eritumist ning vähesel määral kaltsiumi eritumist; mitte ainult kaaliumi ja ammoniumi eritumine, vaid ka uriini happesus väheneb. Spirolaktoon vähendab renaalset magneesiumi eritumist.

Eraldi manustatuna on spironolaktoonil ainult nõrk diureetiline toime. Natriureesi on võimalik suurendada tiasiidide või lingudiureetikumide täiendava manustamisega.

Spirolaktoon võib tõsta seerumi uurea kontsentratsiooni glomerulaarse filtratsioonikiiruse vähendamise kaudu.

Spirolaktoonil on näidatud vererõhku alandav toime hüpermineralokortikoidsete sündroomide puhul ja mitmete primaarse või sekundaarse hüperaldosteronismiga kulgevate haiguste puhul.

Pärast ühekordset suukaudset annust algab biokeemiline toime antagonistliku toime tõttu aldosterooniga 2...4 tunni möödumisel, saavutades maksimaalse toime 6...8 tunni möödudes ja kestes 16...24 tundi.

Ravimi kliiniline toime algab pideva manustamise korral järk-järgult, saavutades maksimaalse toime 2...3 päeva pärast või hiljem; on võimalik, et maksimaalne diureetiline toime ilmneb alles 2 nädala pärast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub spironolaktoonist umbes 73%. Spirolaktooni maksimaalne plasmakontsentratsioon on mõõdetud 1...2 tunni möödudes ja tema aktiivse metaboliidi kanrenooni maksimaalne plasmakontsentratsioon 3 tunni möödudes.

Spirolaktooni igapäevasel manustamisel saavutatakse kanrenooni tasakaalukontsentratsioon umbes 3...8 päeva jooksul. Maksatsirroosi ja astsiidiga patsientidel saavutatakse see alles 14 päeva möödudes.

Spirolaktoon ja tema metaboliidid seonduvad plasmavalkudega 98% ulatuses.

Spirolaktoon metaboliseeritakse peamiselt maksas ja neerudes. 80% tekkivatest metaboliitidest sisaldavad väävelrühma: tiometüülspirolaktoon IV (farmakoloogiliselt aktiivne peamine metaboliit)

ja V, samuti nende vääveloksiid-metaboliidid, ja 20% metaboliitidest moodustavad ameenoonid koos nende tähtsaima esindaja kanreenooniga (metaboliit II).

Pärast spironolaktooni suukaudset manustamist on spironolaktooni poolväärtusaeg seerumis 1...2 tundi.

Aktiivse metaboliidi kanreenooni eliminatsiooni poolväärtusaeg on 18...23 tundi.

Spironolaktoon elimineeritakse maksa ja neerude kaudu.

Pärast radioaktiivselt märgistatud spironolaktooni ühekordset suukaudset manustamist ilmub 6 päeva jooksul 47...57% sellest uriini ja 35...41% väljaheitesse. Muutumatuult erituva spironolaktooni osatähtsus on väike.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline/subakuutne toksilisus

Subakuutse ja kroonilise toksilisuse uuringuid on läbi viidud mitmetel loomaliikidel (rott, koer, ahv). Rottidel läbiviidud uuringud näitasid, et suurte annuste manustamisel suurenes kilpnäärme ja testiste adenoomide esinemissagedus.

Mutageenne ja kantserogeenne toime

Spironolaktooni on põhjalikult uuritud. Ei ole leitud viiteid mutageensele toimele. Pikaajalised katsed rottidel ei viidanud spironolaktooni võimalikule kantserogeensusele.

Reproduktsoonitoksilisus

Tiinetele rottidele ööpäevas umbes 160 mg/kg kehakaalu kohta spironolaktooni manustamine põhjustas isasjärglaskonna välisgenitaalide feminiseerumist. Mõlemast soost järglastel leiti endokriinseid häireid (hormoonide plasmakontsentratsioonide muutusi) juba nii väikeste kui ligikaudu 80 mg/kg päevaste annuste korral, ja eesnäärme kaalu langust noortel isastel loomadel 40 mg/kg korral. Uuringud rottidel ja hiirtel ei ole näidanud teratogeenset toimet.

Ravimi ohutu kasutamise kohta inimesel raseduse ajal puuduvad küllaldased andmed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis, kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, povidoon K25, naatriumlaurüülsulfaat, peendispersne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Pole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Originaalpakendid 20, 50 ja 100 tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Spirogamma 50 454304
Spirogamma 100 454404

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01.10.2004/15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014