

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Verospiron 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā Verospiron kapsulā ir 50 mg spironolaktona (spironolactonum).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Cietās želatīna kapsulas, Nr.3 izmēra, augšējā daļa ir dzeltena, necaurredzama, apakšējā daļa ir balta, necaurredzama. Pildījums balts, granulēts, smalku graudiņu maisījums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Sirds mazspējas un arteriālās hipertensijas papildterapija.
- Ascīts un tūska aknu cirozes gadījumā.
- Primārs hiperaldosteronisms (diagnostika un ārstēšana).
- Tūska nefrotiskā sindroma gadījumā.
- Hipokaliēmija, ja pacientiem nav iespējama nekāda cita veida terapija, vai profilakse pacientiem, kuri lieto uzpirkstītes medikamentus gadījumā, kad cita veida terapeitiskie pasākumi nav piemēroti vai pietiekami.

4.2 Devas un lietošanas veids

Parasti Verospiron dienas devu ieņem pēc ēšanas, kopā ar kādu šķidrumu, vienā reizē vai sadala divās daļās. Ieteicams dienas devu vai pirmo dienas devu ieņemt no rīta.

Primārs hiperaldosteronisms:

Diagnozes apstiprināšanai:

Garais tests: 3 - 4 nedēļas tiek nozīmēts 400 mg spironolaktona dienā. Hipokaliēmijas un hipertensijas korekcija apstiprina primāra hiperaldosteronisma diagnozi.

Īsais tests: 4 dienas tiek nozīmēts 400 mg spironolaktona dienā. Ja zāļu lietošanas laikā kālija līmenis serumā pieaug, bet pārtraucot lietot Verospiron, samazinās, ir jāapsver primāra hiperaldosteronisma diagnozes iespējamība.

Ārstēšanai:

Gatavojoties operācijai, spironolaktonu var nozīmēt pa 100 - 400 mg dienā. Ja operācija pacientam tiek uzskatīta par nepiemērotu, spironolaktonu var nozīmēt ilgstošai balstterapijai, lietojot zemāko efektīvo devu. Jālieto zemākā efektīvā deva, kuras lielumu katram pacientam nosaka individuāli. Šādā gadījumā sākotnējo devu var samazināt ik pēc 14 dienām, līdz tiek sasniegta zemākā efektīvā deva. Lai samazinātu

blakusparādības, ilgstošas terapijas gadījumā spironolaktonu ieteicams nozīmēt kombinācijā ar citiem diurētiskiem līdzekļiem.

Tūska (sastrēguma sirds mazspēja, nefrotiskais sindroms):

Pieaugušie: sākotnējā deva ir 100 mg (25 – 200 mg) vienreizējas vai divu dalītu devu veidā. Ja lieto lielākas devas, Verospiron var kombinēt ar diurētisku līdzekli, kas darbojas tuvāk nieru kanāliņu proksimālajai daļai. Verospiron deva nav jāmaina.

Ascīts un tūska aknu cirozes gadījumā:

Ja Na/K līmenis urīnā ir augstāks nekā 1,0, tad deva ir 100 mg/dienā. Ja līmenis ir zemāks nekā 1,0 tad deva ir 200 - 400 mg/dienā. Uzturošo devu nosaka individuāli.

Arteriālas hipertensijas papildterapijai:

Sākotnējā deva ir 50 – 100 mg dienā vienreizējas vai divu dalītu devu veidā, kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Terapija jāturpina vismaz divas nedēļas, jo maksimālais antihipertensīvais efekts attīstās pēc divām ārstēšanas nedēļām. Pēc tam devu jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta atbildes reakciju.

Hipokaliēmija

Var lietot 25 – 100 mg dienā, ja perorālie K⁺ uztura bagātinātāji vai citas kāliju aizturošas metodes devušas nepietiekamu rezultātu.

Bērni:

Sākotnējā deva ir 1 - 3 mg/kg dienā vienreizējas vai 2 - 4 dalītu devu veidā. Uzturošās terapijas laikā vai kombinācijās ar citiem diurētiskiem līdzekļiem deva jāsamazina līdz 1 – 2 mg/kg.

Gados vecāki pacienti:

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana parasti nav nepieciešama. Taču jāņem vērā, ka gados vecākiem pacientiem pastāv hipokalēmijas risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru mazspēja

Nieru funkcijas traucējumu gadījumā (glomerulārā filtrācija < 30 ml/min) spironolaktona deva vai lietošanas biežums tiek samazināts pēc vajadzības. Smagas nieru mazspējas gadījumā (glomerulārā filtrācija < 10 ml/min), spironolaktons ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.

Anūrija.

Akūta nieru mazspēja.

Smagi nieru funkcijas traucējumi (glomerulārā filtrācija < 10 ml/min).

Hiperkaliēmija.

Hiponatriēmija.

Adisona slimība.

Grūtniecība.

Zīdīšana.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Spironolaktons īpaši piesardzīgi jālieto gadījumos, ja ir pierādīts, ka pamatslimība izraisa acidozes un/vai hiperkaliēmijas attīstību.

Pacienti ar diabētisku nefropātiju pastāv hiperkaliēmijas risks.

Ārstēšana ar spironolaktonu var pārejoši paaugstināt atlieku slāpekļa koncentrāciju asinīs, īpaši pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem un hiperkaliēmiju. Spironolaktons var izraisīt atgriezenisku hiperhlorēmisku metabolu acidozi. Tādēļ nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā, kā arī gados vecākiem pacientiem periodiski ir jākontrolē nieru funkcija un elektrolītu koncentrācija serumā. Spironolaktona lietošana var apgrūtināt digoksīna koncentrācijas noteikšanu serumā, kā arī kortizola un adrenalīna koncentrāciju plazmā.

Spironolaktona terapijas laikā nedrīkst lietot alkoholiskus dzērienus.

Ņemot vērā literatūras datus par maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas daudzkārtēju lietošanu eksperimentos ar dzīvniekiem, ilgstoša zāļu lietošana lielās devās var izraisīt karcinomu un mieloīdo leikozi. Tādēļ jāizvairās no ilgstošas un nevajadzīgas spironolaktona lietošanas.

Laktozes nepanesības gadījumā jāņem vērā, ka kapsula satur 127,5 mg laktozes monohidrāta.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus Verospiron lietošana ar citiem kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, AKE inhibitoriem, angiotenzīna II antagonistiem, aldosterona blokatoriem, kālija uztura bagātinātājiem, diētu, kas satur daudz kālija vai sāls aizvietošanu lietošana, kas satur kāliju var izraisīt smagu hiperkaliēmiju.

Imūnsupresanti: ciklosporīns un takrolīms var paaugstināt Verospiron izraisīto hiperkaliēmijas risku.

Holestiramīns arī var paaugstināt hiperkaliēmijas risku un hiperhlorēmisku metabolo acidozi.

Tricikliskie antidepresanti un antipsihotiskās vielas var pastiprināt Verospiron hipotenzīvo efektu.

Antihipertensīvie līdzekļi: ja Verospiron tiek pievienots esošajai terapijai, tad deva tiek pielāgota kā nepieciešams, jo notiek antihipertensīvo līdzekļu darbības stimulācija un to devu varbūt ir jāsamazina. Tā kā AKE inhibitori samazina aldosterona ražošanu, tos ikdienas praksē kopā ar Verospiron nelieto, īpaši pacientiem ar zināmu nieru mazspēju.

Vienlaikus lietošana kopā ar gliceril-trinitrātu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var pastiprināt Verospiron izraisīto asinsspiediena samazināšanos.

Alkohols, barbiturāti vai narkotikas: var notikt ortostātiskās hipotensijas pastiprināšanās.

Kortikosteroīdi, adrenokortikotropais hormons: pastiprina elektrolītu izsīkumu, īpaši var attīstīties hipokaliēmija.

Asinsspiedienu paaugstinošie amīni (piemēram, noradrenalīns): spironolaktons samazina vaskulāro atbildes reakciju uz noradrenalīnu. Tādēļ jāievēro piesardzība uzraudzībā pacientiem, kuriem Verospiron lietošanas laikā paredzēta reģionālā vai vispārējā anestēzija.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: dažiem pacientiem nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu nozīmēšana var samazināt cilpas, kāliju aizturošo un tiazīdu diurētisko līdzekļu diurētisko, natriurētisko un antihipertensīvo efektu. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu kombinācija, piemēram, indometacīns ar kāliju aizturošu diurētisku līdzekli, tiek saistīts ar smagu hiperkaliēmiju. Tādēļ, ja Verospiron tiek lietots

vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, pacienti ir cieši jānovēro, lai noteiktu vai ir sasniegts vēlamais diurētiskais efekts.

Digoksīns: Ir pierādīts, ka spironolaktons palielina digoksīna pusperiodu. Tas var izraisīt digoksīna līmeņa paaugstināšanos serumā un sekojošu *digitalis* toksicitāti. Verospiron lietošanas laikā, var būt nepieciešams samazināt digoksīna uzturošās un *digitalizācijas* devas, un pacients ir rūpīgi jānovēro, lai izvairītos no uzpirkstītes medikamentu pārdozēšanas vai nepietiekamības.

Zāļu/ Laboratorijas testu mijiedarbība: Literatūrā ir parādījušies daži ziņojumi par digoksīna radioimūno testu ar spironolaktonu vai to metabolītiem. Netika pilnībā konstatēts ne apjoma, ne potenciāli klīniski būtisks to traucējums (kas varētu būt testu specifisks).

Litījs: Parasti litiju kopā ar diurētiķiem nenozīmē. Diurētiskie līdzekļi samazina litija nieru klirensi un paaugstina litija toksicitātes risku.

Karbenoksolons: karbenoksolons var izraisīt nātrija retenci un tādēļ samazina spironolaktona efektivitāti. Būtu jāizvairās no vienlaikus abu šo vielu lietošanas.

Karbamazepīns: var izraisīt klīniski būtisku hiponatriēmiju, ja to lieto vienlaikus ar diurētiķiem.

Antihistamīna Terfenadīna lietošana kopā ar Verospiron var izraisīt hipokaliēmiju vai citu elektrolītu līdzsvara traucējumus, palielinot ventrikulāro aritmiju risku.

Verospiron var samazināt **kumarīna** derivātu antikoagulējošo efektu.

Verospiron var samazināt **gonadotropīna atbrīvojošā hormona analoga** efektu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Grūtniecības laikā Verospiron lietošana ir kontrindicēta.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta ģenitāliju feminizācija vīriešu kārtas pēcnācējiem un endokrīnie traucējumi abiem dzimumiem, gan vīriešu, gan sieviešu kārtas pēcnācējiem. Nav pietiekamu datu par drošu spironolaktona lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā.

Zīdīšana

Zīdīšanas laikā Verospiron lietošana ir kontrindicēta. Ja spironolaktona lietošana tiek uzskatīta par būtisku, zīdīšana jāpārtrauc.

Nav datu par spironolaktona izdalīšanos mātes pienā. Pienā tika konstatēts parastais metabolīts kanrenoāts (koncentrāciju attiecība pienā un plazmā ir 0,7), tādēļ spironolaktona terapijas laikā zīdīšana ir kontrindicēta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Terapijas sākumā individuāli noteiktu laika periodu jāizvairās no transportlīdzekļa vadīšanas un bīstamu mehānismu apkalpošanas. Vēlāk lēmumu par ierobežojumiem pieņem ārsts.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības ir sagrupētas ņemot vērā MedDRA orgānu sistēmas klases, lietojot MedDRA biežuma klasifikāciju: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10), retāk (\geq 1/1000, <1/100), reti (\geq 1/10 000, <1/1000), ļoti reti (<1/10 000, nav zināms (nav iespējams aprēķināt no pieejamiem datiem)).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: agranulocitoze, eozinofilija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: hipersensitivitāte

Endokrīnie traucējumi

Ļoti reti: hirsūtisms, balss pārmaiņas (sieviešu balss kļūst zemāka, vīriešu augstāka)

Metabolisma un barošanās traucējumi

Ļoti bieži: hiperkaliēmija (pacientiem ar nieru nepietiekamību un pacientiem, kuri vienlaikus saņem kālija produktus)

Bieži: hiperkaliēmija (gados vecākiem pacientiem, diabēta pacientiem un pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus)

Reti: hiponatriēmija, dehidratācija, porfīrija

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: apjukums, miegainība (pacientiem ar aknu cirozi), galvassāpes

Ļoti reti: paralīze, paraplēģija, ko izraisa hiperkaliēmija

Sirds funkcijas/asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: aritmijas, kuru cēlonis ir hiperkaliēmija (pacientiem ar nieru mazspēju un pacientiem, kuri vienlaikus saņem kāliju saturošus produktus)

Ļoti reti: vaskulīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana

Reti: gastrīts, kuņģa čūla, divpadsmitpirkstu zarnu čūla, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, sāpes kuņģī, caureja

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Ļoti reti: hepatīts

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: izsitumi, nātrene

Ļoti reti: alopēcija, ekzēma, anulārā eritēma

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti reti: sistēmiskā sarkanā vilkēde, osteomalācija

Nieru un urīnceļu traucējumi

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Ļoti bieži: samazināts libido, erektilā disfunkcija, ginekomastija (vīriešiem), krūšu jutīgums, krūšu palielināšanās, menstruālie traucējumi (sievietēm)

Bieži: neauglība lietojot augstas devas (450 mg dienā)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: astēnija, nogurums

Izmeklējumi

Ļoti reti: samazināts urīnvielas līmenis asinīs

Terapiju pārtraucot, nevēlamās blakusparādības parasti izzūd.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi: miegainība, apjukums un elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Terapija: simptomātiska, specifisks antidots nav pieejams. Jāuztur šķidrums - elektrolītu un skābju – bāzu līdzsvars: jānozīmē kāliju izvadoši diurētiski līdzekļi, parenterāli jāievada glikoze un insulīns, kā arī smagos gadījumos nepieciešama hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: kāliju aizturošs diurētisks līdzeklis. Aldosterona antagonists.

ATĶ kods: CO3D AO1

Spironolaktons ir konkurējošs aldosterona antagonists. Tā iedarbība notiek nieru distālajos kanāļiņos, inhibējot aldosterona ūdens un Na⁺ jonu aizturi un K⁺ jonu izvades veicinošo darbību. Spironolaktons ne tikai pastiprina Na⁺ un Cl⁻ jonu ekskreciju un samazina K⁺ jonu ekskreciju, bet arī inhibē H⁺ jonu ekskreciju ar urīnu. Diurētiskās iedarbības rezultātā tas samazina arī asinsspiedienu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Spironolaktons no kuņģa – zarnu trakta absorbējas ātri un masīvi. Tas izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (aptuveni 90%). Spironolaktona maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1-2 stundām, un tā aktīvā metabolīta kanrenona, pēc 3 stundām.

Spironolaktons metabolizējas ātri. Tā farmakoloģiski aktīvie metabolīti ir 7 α -tiometilspironolaktons un kanrenons. Šie metabolīti galvenokārt izdalās ar urīnu, neliela daļa izdalās ar fēcēm. Spironolaktons un tā metabolīti šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Intraperitoneālā LD₅₀ žurkām, pelēm un trušiem bija attiecīgi 790, 360 un 870 mg/kg, bet intragastrālā LD₅₀ visām trim sugām bija vairāk nekā 1000 mg/kg.

Hroniskas toksicitātes pētījumos žurkām spironolaktons ir uzrādījis audzējus izraisošas īpašības, ar proliferatīvu iedarbību, kas izpaužas endokrīnajos orgānos un aknās. Vienā pētījumā, kurā izmantoja 25, 75 un 250 reizes lielākas devas par parasto cilvēkiem lietoto dienas devu 2 mg/kg, bija statistiski nozīmīgs ar devu saistīts labdabīgu vairogdziedzera un sēklinieku adenomu pieaugums. Žurku mātītēm bija statistiski nozīmīgs ļaundabīgo krūšu dziedzeru audzēju pieaugums tikai pie vidējām devām. Žurku tēviņiem bija ar devu saistīts aknu proliferatīvo izmaiņu pieaugums. Augstāko devu līmenī (500 mg/kg) bija sekojošas iedarbības kā hepatocitomegālija, hiperplastiski moduļi un hepatocelulāra karcinoma, pēdējā nebija statistiskai nozīmīga, jo p=0,05).

Žurkām, kas vienu gadu katru dienu tika barotas ar kālija kanreonātu, tika novēroti ar devu saistīti (virs 20 mg/kg/dienā) mieloileikozes gadījumi. Ilgstošos (divu gadu) kālija kanreonāta perorālas kancerogenitātes pētījumos žurkām tika novērota mielocistiska leukēmija un aknu, vairogdziedzera, sēklinieku un krūšu dziedzeru audzēji. Kālija kanreonāts neizraisīja mutagēnu ietekmi testos ar baktērijām vai sēnītēm. Dažos *in vitro* testos ar zīdītāju šūnām pēc metabolas aktivizēšanas, tas radīja pozitīvu mutagēnu ietekmi. *In vivo*

zīdītāju sistēmā kālija kanreonāts nebija mutagēns. Kanrenons un kanrenonskābe ir galvenie kālija kanreonāta metabolīti. Spironolaktons arī tiek metabolizēts par kanrenonu. Hroniskas toksicitātes pētījumos ar žurkām, izmantojot spironolaktona devas līdz 500 mg/kg/dienā, leukēmijas gadījumu skaita pieaugums netika novērots.

Šo audzēju izraisošo īpašību atklājumu nozīme klīniskā praksē nav skaidra. Tomēr ilgstoša spironolaktona lietošana gados jauniem pacientiem prasa apsvērt ieguvums un iespējamo risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pildījums: nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts, kukurūzas ciete, laktozes monohidrāts.

Kapsulas apvalks:

Augšējās daļas sastāvs: kvinolīna dzeltenais E 104 C.I. 47005, titāna dioksīds, želatīns.

Apakšējās daļas sastāvs: titāna dioksīds, želatīns.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Lakoti, apdrukāti, cietas alumīnija folijas un PVH plēves blisteri.

Katrā blisterī pa 10 kapsulām. Trīs blisteri un lietošanas instrukcija ir iepakotas salocīta kartona kārbīņā.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Ungārija

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

00-0897

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 27/09/2000

Pārreģistrācijas datums: 28/10/2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009/07