

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPYLACTON 100 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Spironolakton 100 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Sarımsı-turuncu renkli yuvarlak, bir yüzü çentikli, bikonveks film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Esansiyel hipertansiyonda
- Primer hiperaldosteronizmli hastaların ameliyat öncesi kısa süreli tedavisinde
- Konjestif kalp yetersizliği
- Ödem ve/veya assit ile seyreden karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve diğer ödemli durumlar dahil sekonder hiperaldosteronizmin bulunabileceği durumların tedavisinde (tek başına veya standart tedaviyle kombine olarak)
- Diüretiklerin neden olduğu hipokalemi/hipomagnezemi tedavisinde (uygulanan tedaviye ek olarak)
- Primer hiperaldosteronizmin tanısını kesinleştirmede
- Hirsutizm tedavisinde

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

##### Konjestif kalp yetersizliği:

Başlangıç günlük doz tek ya da bölünmüş halde 100 mg olarak tavsiye edilir, fakat günlük 25 ile 200 mg arasında değişebilir. İdame doz bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda standart tedaviye ek olarak:

Randomize Spironolakton Değerlendirme çalışmasında, standart tedaviye ek olarak; serum potasyumu  $\leq 5,0$  mEq/L ve serum kreatinini  $\leq 2,5$  mg/dL olan hastalarda günlük spironolakton başlangıç dozu günde bir kez 25 mg'dır. 25 mg'ı tolere edebilen hastalarda, günlük doz klinik olarak endike ise günde bir kez 50 mg'a yükseltilebilir. Günde bir kez 25 mg'ı tolere edemeyen hastalarda doz gün ařırđ 25 mg'a düşürülebilir. Serum potasyum ve serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.( Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri)

Assit ve ödemli karaciğer sirozu:

Eğer idrar  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  oranđ 1.0'dan yüksek ise günlük doz 100 mg olmalıdır.

Eğer idrar  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  oranđ 1.0'dan düşük ise günlük doz 200- 400 mg olmalıdır. İdame dozu kişiye özel belirlenmelidir.

Malign assit:

Başlangıç dozu genel olarak günlük 100-200 mg'dır. Ciddi veya zor vakalarda dozaj kademeli olarak günlük 400 mg'a arttırđlabılır. dem kontrol altına alındđđında, olağan idame dozu kişiye özel belirlenmelidir.

Nefrotik sendrom:

Günlük erişkin dozu 100-200 mg'dır. Spironolakton'un temel patolojik süreci etkilediği gösterilmemiştir. SPYLACTON diğer tedavilerin etkin olmadđđı durumlarda önerilmektedir.

Primer hiperaldosteronizm tanısı ve tedavisinde:

SPYLACTON normal diyet alan hastalarda primer hiperaldosteronizmin muhtemel kanıtlarını sağlamak için ilk teşhis lt olarak kullanılabilir.

Uzun test: SPYLACTON üç ila dört hafta 400 mg günlük doz olarak uygulanır. Hipokalemi ve hipertansiyonun düzelmesi primer hiperaldosteronizmin tanısında muhtemel bir kanıttır.

Kısa test: SPYLACTON dört gün 400 mg günlük doz olarak uygulanır. Uygulama sırasında eğer serum potasyumu artar, spironolakton kesildiğinde düşer ise muhtemel tanının primer hiperaldosteronizm olduğu düşünülebilir.

Daha detaylı testler ile primer hiperaldosteronizm tanısı kesinleştikten sonra, hastanın cerrahiye hazırlanması için günlük doz olarak 100-400 mg uygulanabilir. Cerrahi

müdahalenin uygun olmadığı hastalarda, uzun süreli idame tedavi için, spironolaktonun etkili olan en düşük dozu, bireye uygun belirlenerek uygulanır.

Hirsutizm tedavisinde:

Günlük doz, tek ya da ikiye bölünmüş halde 100-200 mg/gün'dür.

**Uygulama şekli:**

Oral olarak alınmalıdır.

SPYLACTON'un yemeklerle birlikte alınması önerilmektedir. Yetişkinler için günlük doz günde bir kez ya da bölünmüş olarak alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Akut renal yetmezlik, böbrek fonksiyonlarının gerilemesi veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

İlaç metabolizmasını ve atılımını değiştirebilecek şiddetli karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Günlük başlangıç dozu, vücut ağırlığının her bir kilogramı için 1 - 3 mg spironolakton olmalıdır ve bölünmüş dozlarda verilmelidir. Doz alınan yanıt ve toleransa göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekirse, SPYLACTON tabletler toz haline getirildikten sonra süspansiyon hazırlanabilir. Ürün çocuklara, sadece pediyatri uzmanının yönlendirmesi doğrultusunda verilmelidir. Var olan pediyatrik veriler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler ve Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler)

**Geriyatrik popülasyon:**

Tedaviye en düşük doz ile başlanması önerilmektedir ve maksimum fayda elde etmek için doz kademeli olarak arttırılabilir. İlaç metabolizmasını ve atılımını değiştirebilecek şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

SPYLACTON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Akut renal yetmezliği, anüri, böbrek fonksiyonlarının gerilemesi veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğunda,
- Addison hastalığında,
- Hiperkalemisi olan hastalarda,
- Spironolaktone veya diğer yardımcı maddelere karşı hassasiyet durumlarında,
- Eplerenon ile birlikte kullanıldığında.

Orta ila şiddetli böbrek yetersizliği olan pediyatrik hastalarda kontrendikedir.

SPYLACTON, diğer potasyum tutucu diüretiklerle, ACE inhibitörleriyle, non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ile anjiyotansin II antagonistleriyle, aldosteron blokörleri ile, heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin ya da potasyum sağlayıcılarla, potasyum açısından zengin diyetlerle ya da potasyum içeren tuzlu maddelerle birlikte kullanımı şiddetli hiperkalemiye neden olabilir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sıvı ve elektrolit dengesi:

Sıvı ve elektrolit durumu, özellikle belirgin böbrek ve karaciğer yetmezliği olan yaşlılarda düzenli olarak izlenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya aşırı potasyum alımında hiperkalemi ortaya çıkabilir ve ölümcül olabilecek kardiyak düzensizliklere yol açabilir. Hiperkalemi gelişirse SPYLACTON kesilmelidir ve gerek olursa serum potasyumunu normal düzeye düşürmek için aktif önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

SPYLACTON diğer diüretiklerle birlikte uygulandığında hiponatremiye neden olabilmektedir.

Böbrek fonksiyonu normal gözükmesine rağmen dekompanse karaciğer sirozu olan bazı hastalarda genellikle hiperkaleminin eşlik ettiği, geri dönüşümlü hiperkloramik metabolik asidoz oluştuğu rapor edilmiştir.

Üre:

Özellikle böbrek fonksiyon yetmezliğinin görüldüğu durumlarda SPYLACTON tedavisinde kan üresinde geri dönüşümlü artışlar rapor edilmiştir.

SPYLACTON diğer diüretiklerle kombine olarak alındığı zaman ağız kuruluğu, susuzluk, letarji ve sersemlik ve düşük serum sodyum seviyesi ile doğrulanmış olarak tecil eden seyreltik hiponatremiye sebep olur ve sıcak havalarda ödemli hastalarda seyreltik hiponatremi

görülebilmektedir. Yaşam tehdidi oluşturmayan hiponatremi durumunda sodyum alımı yerine su kısıtlaması uygun bir tedavi olabilir.

Ağız kuruluğu, susama, uyuşukluk ve rahatsızlık ile kendini gösteren, düşük sodyum serum seviyesi ile teşhis edilebilen dilüzyonel hiponatremi, SPYLACTON ve diğer diüretiklerin birlikte kullanımı sırasında görülebilir. Dilüzyonel hiponatremi, sıcak havalarda ödemli hastada oluşabilir. Yaşam tehlikesi içeren hiponatremi gibi durumlar haricinde, sodyum takviyesi yerine suyun azaltılması daha uygun bir tedavidir.

**Şiddetli Kalp Yetmezliğinde Hiperkalemi:**

Hiperkalemi fatal olabilir. Spironolakton alan şiddetli kalp yetmezliği hastalarında kandaki potasyum değerini izlemek ve kontrol altında tutmak çok kritiktir. Diğer potasyum tutucu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır. Serum potasyumu  $> 3,5$  mEq/L olan hastalarda oral potasyum takviyeleri kullanılmamalıdır. Potasyum ve kreatininin spironolaktona başladıktan bir hafta sonra, ilk üç ay içinde her ay daha sonra yılda dört kez, daha sonra ise her 6 ayda bir kontrol edilmesi tavsiye edilir. Serum potasyumu  $> 5$  mEq/L ya da serum kreatininini  $> 4$  mg/dl olan hastalarda tedavi durdurulmalı ya da bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; şiddetli kalp yetmezliği).

**Pediyatrik popülasyon:**

Hiperkalemi riski sebebiyle, hafif böbrek yetersizliği olan hipertansif pediyatrik hastalarda, potasyum tutucu diüretikler dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. (Spironolakton orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda kontrendikedir. Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Spironolakton ile, hiperkalemiye sebep olduğu bilinen ilaçların bir arada kullanımı şiddetli hiperkalemi ile sonuçlanabilir. Ayrıca spironolakton ile, trimetoprim / sülfametoksazol (cotrimoksazol)'ün bir arada kullanımı klinikle uyumlu hiperkalemi ile sonuçlanabilir.

Spironolakton, antihipertansif ilaç etkisinde artış oluşturur; tedavi rejimine SPYLACTON'un ilave edilmesi gerektiğinde dozda azaltma gerekebilir, gerekirse dozaj tekrar ayarlanmalıdır. ACE inhibitörleri aldosteron üretimini azaltacağından, özellikle böbrek yetersizliği tespit edilmiş olan hastalarda, SPYLACTON ile birlikte düzenli olarak kullanılmamalıdır.

Spironolakton diğerk diüretiklerle ve antihipertansif ajanlarla birlikte kullanıldığında potansiyalizasyon gösterebilir. Tedavi rejimine spironolakton eklendiğinde bu tip ilaçların dozları düşürülmelidir.

Aspirin, indometazin, mefenamik asit gibi non-steroid antiienflamatuar ilaçlar, prostaglandinlerin intrarenal sentezini inhibe ederek diüretiklerin natriüretik etkinliğini azaltabilir ve spironolaktonun diüretik etkisini azaltabilir.

Spironolakton, nöroadrenaline vasküler cevabı azaltır. SPYLACTON ile tedavi görmekte olan hastaların lokal veya genel anestezi almak zorunda kalmaları durumunda dikkatli olunmalıdır.

SPYLACTON'un; potasyum-tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, aldosteron blokörleri, potasyum takviye ediciler, potasyumdan zengin diyet, potasyum içeren tuzlar ile birlikte kullanılması ciddi hiperkalemiye sebep olabilmektedir.

Fluometrik miktar tayininde, benzer floresans karakteristiğe sahip moleküller ile etkileşime girebilmektedir.

Spironolaktonun, digoksinin yarı ömrünü uzattığı gösterilmiştir.

Spironolaktonun serum digoksin konsantrasyonunu arttırdığı ve bazı serum digoksin tetkiklerini etkilediği bildirilmiştir. Spironolakton ve digoksin kullanan hastalarda digoksin yanıtı, kullanılan digoksin tetkikinin spironolakton tedavisinden etkilenmediği durumlar haricinde, serum digoksin konsantrasyonu dışında yöntemlerle takip edilmelidir. Eğer digoksin doz ayarlaması gerekiyorsa, hasta artan veya azalan digoksin etkisi nedeniyle yakından takip edilmelidir.

Karbenoksolon sodyum retansiyonuna sebep olabileceğinden SPYLACTON'un etkinliğini azaltabilir. Birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Spironolakton ile karbenoksolonun birlikte alımı her iki ajanın da etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır.

İnrarenal prostaglandin sentezini inhibe etmeleri nedeniyle Non steroidal antiienflamatuar ilaçlar diüretik ilaçların natriüretik etkinliğini azaltabilir.

Asetil salisilik asit, indometazin ve mefanamik asid'in spironolaktonun diüretik etkisini azalttığı görülmüştür.

Spironolakton, antipirinin metabolizmasını artırır.

Spirolakton, plazma digoksin konsantrasyon testleriyle etkileşime girebilmektedir.

Alkol, barbitürat ya da narkotiklerle birlikte alındığında ortostatik hipotansiyon potansiyelinde artış olabilir.

Kortikosteroidler ve/veya ACTH ile birlikte alındığında elektrolit depleasyonu şiddetlenebilir özellikle hipokalemi görülebilir.

İskelet kas gevşeticiler, nondepolarizan (örn. tübokürarin) ile birlikte alındığında kas gevşeticilere yanıtız kalma oluşabilir.

Lityum genellikle diüretiklerle birlikte verilmemelidir. Diüretik ajanlar lityumun renal klirensini düşürebilir ve lityum toksisite riskini yüksek oranda artırır.

Spirolakton ile birlikte amonyum klorür ya da kolostiramin alan hastalarda hiperkalemik metabolik asidoz bildirilmiştir.

Spirolakton ile karbenoksolonun birlikte alımı her iki ajanın da etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

SPYLACTON'un hamilelikte kullanımının güvenilirliği henüz saptanmamıştır.

Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, tedavi süresince doğum kontrolü uygulaması düşünülebilir.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Spirolakton veya metaboliti plasental bariyeri geçebilir. SPYLACTON'un hamilelikte kullanımı anne ve fetüs açısından yarar risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra olmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Spironolakton metabolitleri anne sütünde tespit edilmiştir. Eğer SPYLACTON kullanımının zorunlu olduğu düşünülüyorsa, bebek beslenmesi için alternatif bir yöntem tayin edilmelidir.

## **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Erkek sıçan fetüslerinde spironolaktonla birlikte feminizasyon gözlemlenmiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bazı hastalarda uyku hali ve sersemlik rapor edilmiştir. Hastalar, araç ve makine kullanımı gibi aktivitelerde dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Spironolakton kullanımı ile ilişkilendirilen jinekomasti gelişebilmektedir. Bu gelişim hem doz düzeyi hem de tedavinin süresi ile ilgili olup, normal olarak tedavi sonlandırıldığında geri dönüşümlüdür. Nadir durumlarda göğüs büyümesi kalıcı olabilir.

## **İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)**

Bilinmiyor: Bening meme neoplazmı

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Lökopeni, (agranülositoz da dahil), trombositopeni

## **Endokrin hastalıklar**

Bilinmiyor: Meme ağrısı, ereksiyona erişememe ya da ereksiyonda kalamama, postmenopozal kanama, menstürel siklus bozuklukları, amenore

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Elektrolit düzensizliği, hiperkalemi

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Libidoda değişiklik, konfüzyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Baş dönmesi, ataksi, baş ağrısı, sersemlik, letarji, mental konfüzyon

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Vaskülit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Gastrointestinal rahatsızlıklar, mide bulantısı, mide kanaması, ülserasyon, gastrit, diyare, kusma, kramplar

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon bozukluğu, biri ölümcül olan çok az vakada karışık kolestatik/hepatoselüler toksisite bildirilmiştir.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Alopesi, hipertrikoz (aşırı kıllanma), kaşıntı, kurdeşen, ürtiker, Stevens Johnson Sendromu (SJS), makülopapüler ve eritamatöz kütanöz erüpsiyonları, toksik epidermal nekroliz (TEN), sistemik belirti ve eozinofili ile birlikte görülen ilaç döküntüsü (DRESS), pemfigoid

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Bacak krampları

### **Böbrek ve idrar yolları hastalıkları**

Bilinmiyor: Akut böbrek yetersizliği, böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Huzursuzluk, anafilaktik şok, ateş, halsizlik, anaflaktik reaksiyonlar (ağız ve boğazda şişme, kaşıntı, döküntü gibi )

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Akut doz aşımı halsizlik, zihin karışıklığı, mide bulantısı, kusma, uyuşukluk, baş dönmesi, makülopapüler veya eritematöz döküntü veya diyare şeklinde kendisini gösterebilir. Hiponatremi veya hiperkalemi gelişebilir, fakat bu etkiler akut doz aşımı ile pek ilişkilendirilmemektedir. Hiperkalemi semptomları parestezi, güçsüzlük, gevşek paralizi veya kas spazmı şeklinde ortaya çıkar ve klinik açıdan hipokalemiden ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği görülen hastalarda hepatik koma, hiponatremi ya da hiperkalemi nadiren görülebilir, ancak bu etkilerin doz aşımı sebebiyle oluşup oluşmadığı kuşkuludur. Özellikle bozuk böbrek fonksiyonu olan hastalarda hiperkalemi görülebilir. Elektrokardiyografik değişiklikler potasyum düzensizliklerinin belirgin erken işaretleridir.

Belirli bir antidot tanımlanmamıştır. İlacın bırakılmasından sonra bir iyileşme beklenmektedir. Sıvı ve elektrolit replasmanı genel destekleyici tedavidir. Hiperkalemi için, potasyum alınımı azaltılmalı, potasyum kaybına neden olan diüretikler, intravenöz glukoz ve düzenli insülin veya oral iyon değiştirici reçineler kullanılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antihipertansifler, Potasyum tutucu diüretikler, Aldosteron antagonistleri

ATC kodu: C03DA01

Etki mekanizması:

Spironolakton, aldosterononun spesifik farmakolojik antagonistidir. Böbrek tübülüslerinin distal bölümünde aldosteronla ilişkili reseptörlere birincil olarak bağlanarak sodyum-potasyum değişim alanında etkisini gösterir. Potasyumu tutarken, sodyum miktarını artırarak suyun dışarı atılmasını sağlar. Bu mekanizması ile spironolakton hem diüretik olarak hem de antihipertansif ilaç olarak etki gösterir. Tek başına ya da böbrek tübülüslerinde proksimal etki sağlamak için diğer diüretiklerle beraber kullanılır.

Spironolakton, kompetitif aldosteron antagonisti olarak, distal renal tübüllerde potasyum kaybını azaltırken sodyum atılımını arttırmaktadır. Kademeli ve uzatılmış bir etki göstermektedir.

Şiddetli kalp yetmezliği:

Randomize Spironolakton Değerlendirme Çalışması (RALES) ; randomizasyon sırasında % 35'in altında veya eşit ejeksiyon fraksiyonu, son 6 ay içinde NYHA (New York Heart Association) sınıf IV kalp yetersizliği ve sınıf III - IV kalp yetersizliği bulunan 1663 hastada yapılan uluslar arası, çift- kör bir çalışmadır. Tüm hastalara bir loop diüretik, hastaların %97'sine bir ADE inhibitörü ve hastaların %78'ine digoksin verilmiştir (bu çalışmanın yapıldığı zamanda, b-blokörler kalp hastalığının tedavi edilmesinde yaygın olarak kullanılmamaktaydı, sadece hastaların %15'i  $\beta$  - blokör kullanmıştır). Serum kreatinin sınır çizgisi > 2,5 mg/dl olan veya son zamanda %25 artış gösteren ya da serum potasyum sınır çizgisi > 5 mEq/L olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar günde bir kez 25 mg oral spironolaktona ya da eşdeğeri plaseboya 1'e 1 randomize edilmişlerdir. Günde bir kez 25 mg spironolaktonu tolere edebilen hastalarda doz, klinik olarak endikasyonu varsa günde 50 mg'a yükseltilmiştir. Günde 25 mg dozu tolere edemeyen hastalarda doz, iki günde bir 25 mg'a düşürülmüştür. RALES için birincil sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı ölüm zamanıdır.

RALES; ortalama 24 ay takip süresinden sonra, planlanan ara analiz sırasında belirgin mortalite yararı tespit edilmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Spironolakton ölüm riskini plaseboya göre %30 azaltmıştır ( $p < 0,001$ ; % 95 güven aralığı % 18 - % 40). Spironolakton, kalp rahatsızlıkları sebebiyle yatılı tedavi edilme riskini azalttığı gibi, ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölümü ve ani ölüm riskini azaltmıştır. NYHA sınıfındaki değişiklikler spironolakton grubunda daha iyi bulunmuştur. Spironolakton uygulanan erkek hastaların %10'unda jinekomasti ve göğüs ağrısı raporlanmıştır, bu oran plasebo grubunda %1 olmuştur ( $p < 0,001$ ). Her iki grup hastada da ciddi hiperkalemi görülme sıklığı düşüktür.

### **Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarda spironolakton ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen bilgi sınırlıdır. Bu durum birkaç faktörün sonucudur: Pediyatrik popülasyonda az sayıda çalışma olması, spironolaktonun diğer ajanlar ile kombine olarak kullanılması, her bir çalışmada değerlendirilen hasta sayısının az olması ve farklı endikasyonların incelenmiş olması.

Pediyatrik grup için önerilen doz, klinik deneyim ve bilimsel literatürde dokümente edilen vaka çalışmalarına dayanmaktadır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Emilim: Spironolakton ağız yoluyla iyi emilir.

Dağılım: Günlük 100 mg spironolaktonun 15 gün süreyle tokluk koşullarında sağlıklı gönüllülerde uygulanmasını takiben, pik plazma konsantrasyon zamanı ( $t_{maks}$ ), pik plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) ve eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) spironolakton için sırasıyla; 2,6 saat, 80 ng/ml ve ortalama 1.4 saat olmuştur. 7- $\alpha$ -(thiomethyl) spironolakton ve kanrenon metabolitleri için sırasıyla;  $t_{maks}$  3,2 saat ve 4,3 saat,  $C_{maks}$  391 ng/ml ve 181 ng/ml, ve  $t_{1/2}$  13,8 saat ve 16,5 saat olmuştur.

Biyotransformasyon: Spironolakton genel olarak aktif metabolitlerine şu oranlarda metabolize olmaktadır: Sülfür içeren metabolitler (%80), ve kısmen kanrenon (% 20).

Eliminasyon: Spironolaktonun yarılanma ömrünün kısa (1,3 saat) olmasına rağmen aktif metabolitlerinin yarılanma ömrü uzundur (2,8 ila 11,2 saat arasında değişmektedir).

Metabolitlerin eliminasyonu öncelikli olarak idrarla, ikincil olarak da safra yoluyla feçes ile gerçekleşmektedir.

Spironolakton tek dozunun böbrekteki etkisi pik seviyesine 7 saat sonra ulaşmakta ve bu etki en az 24 saat sürmektedir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarda kullanım göz önüne alındığında, farmokokinetik veri mevcut değildir. Pediyatrik grup için önerilen doz, klinik deneyim ve bilimsel literatürde dokümente edilen vaka çalışmalarına dayanmaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Karsinojenite: Sıçanlarda, uzun süre yüksek dozlarda uygulandığında spironolaktonun tümöre neden olduğu görülmüştür. Bu bulguların klinikteki kullanımına ilişkin önemi kesin değildir. Bununla birlikte spironolaktonun gençlerde uzun süreli kullanımı yarar risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra olmalıdır.

Spironolakton veya metabolitleri plasental bariyeri geçebilir. Erkek sıçan fetüslerinde spironolaktonla birlikte feminizasyon gözlemlenmiştir. SPYLACTON'un hamilelikte kullanımı anne ve fetüs açısından yarar risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra olmalıdır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası

Povidone K 30

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85F230020 turuncu\*

\* Opadry II 85F230020 turuncu, polivinil alkol, titanyum dioksit (E171), polietilen glikol/makrogol, talk, sarı demir oksit (E172) ve kırmızı demir oksit (E172) içerir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Bir şeffaf PVC/ Alu blister içinde 8 veya 10 film tablet olacak şekilde ambalajlanır.

Her karton kutu, bir kullanma talimatı ile birlikte 2 adet blister içerir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/505

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 08.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**