**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# СПІРОНОЛАКТОН-ДАРНИЦЯ

# (SPIRONOLACTONE-DARNITSA)

***Склад:***

*діюча речовина:* spironolactone;

1 таблетка містить спіронолактону 25 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, повідон, кальцію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою, білого або білого з кремуватим відтінком кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Спіронолактон. Код АТХ С03D А01.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Діюча речовина лікарського засобу – спіронолактон – конкурентний антагоніст альдостерону, що впливає на дистальні канальці нирок. Внаслідок блокади альдостерону пригнічує затримку води та іонів $Na$ та сприяє утриманню іонів $K$, що не тільки підвищує екскрецію іонів $Na$ та $Cl^-$ та знижує екскрецію іонів $K$ з сечею, а й знижує екскрецію іонів $H$. У результаті цього сечогінний ефект має також гіпотензивну дію.

*Фармакокінетика.*

Після застосування внутрішньо лікарський засіб швидко та повністю абсорбується у травному тракті. Біодоступність становить 92–99 %, і вона може трохи зростати при прийомі з їжею.

Максимальна концентрація спіронолактону у сироватці крові спостерігається через 2,6 години і становить 80 нг/мл. Зв’язування з білками плазми крові становить біля 90 %. Період напіввиведення становить 1,3 години.

Спіронолактон метаболізується у печінці. Його активними метаболітами є 7α-тіометилспіронолактон і канренон. Антиальдостеронову дію визначає канренон, який становить приблизно 50 % усіх метаболітів спіронолактону. Показники пікової концентрації у плазмі крові та часу її досягнення: для 7α-тіометилспіронолактону – 391 нг/мл і 3,2 години, для канренону – 181 нг/мл і 4,3 години. Період напіввиведення становить 13,8 години та 16,5 години відповідно. Спіронолактон та його метаболіти проникають у плаценту та у грудне молоко.

Виділяється з організму у вигляді метаболітів переважно шляхом ниркової екскреції, мала частина екскретується з калом. Для спіронолактону характерний кумулятивний ефект.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

– Первинний гіперальдостеронізм.

– Застійна серцева недостатність при неефективності або непереносимості інших діуретиків або у разі необхідності підвищення їх ефективності.

– Есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином при гіпокаліємії, зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами.

– Цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом.

– Набряки, зумовлені нефротичним синдромом.

– Гіпокаліємія – у разі неможливості застосування іншої терапії.

– Профілактика гіпокаліємії пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у випадку, коли інші способи терапії розглядаються як недоцільні або невідповідні.

***Протипоказання.***

– Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу.

– Гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв), анурія.

– Гіперкаліємія, гіпонатріємія.

– Хвороба Аддісона.

– Одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками і препаратами калію через можливість розвитку гіперкаліємії.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При одночасному застосуванні спіронолактону з іншими лікарськими засобами можливе:

*з антигіпертензивними засобами (особливо з гангліоблокаторами, нікардипіном, німодипіном)* – надмірне зниження артеріального тиску; при одночасному застосуванні слід зменшити дозу антигіпертензивних засобів з подальшою її корекцією у разі необхідності. Оскільки інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) знижують вироблення альдостерону, не слід застосовувати лікарські засоби цієї групи сумісно зі спіронолактоном на постійній основі, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок;

*з амонію хлоридом, холестираміном* – підвищення ризику розвитку гіперкаліємії і гіперхлоремічного метаболічного ацидозу;

*з калійзберігаючими діуретиками, препаратами калію, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II, блокаторами альдостеронових рецепторів, антихолінестеразними засобами, такролімусом, циклоспорином* – збільшення ризику розвитку гіперкаліємії; одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками і препаратами калію протипоказано через можливість розвитку гіперкаліємії;

*з іншими діуретиками* – посилення діуретичного ефекту;

*з нестероїдними протизапальними засобами* – підвищення ризику розвитку гіперкаліємії та ниркової недостатності із супутнім зниженням діуретичної, натрійуретичної і антигіпертензивної дії спіронолактону; при одночасному застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою також пригнічується синтез простагландинів, з антипірином – посилюється його метаболізм у печінці;

*з глюкокортикостероїдами, адренокортикотропним гормоном (АКТГ)* – посилення діуретичної, натрійуретичної дії спіронолактону та парадоксальне посилення екскреції калію;

*з α- та β-адреноміметиками, карбеноксолоном* – послаблення дії спіронолактону;

*з антипсихотичними засобами, трициклічними антидепресантами* – посилення дії спіронолактону;

*з барбітуратами, наркотичними лікарськими засобами, етанолом* – виникнення ортостатичної гіпотензії;

*з терфенадином* – збільшення ризику розвитку шлуночкової аритмії внаслідок гіпокаліємії та дисбалансу інших електролітів;

*з карбамазепіном* – збільшення ризику розвитку гіпонатріємії;

*з дигоксином* – підвищення ризику розвитку глікозидної інтоксикації внаслідок подовження його періоду напіввиведення;

*з препаратами літію* – підвищення ризику розвитку інтоксикації внаслідок зниження ниркового кліренсу літію; не слід одночасно застосовувати ці лікарські засоби;

*з непрямими антикоагулянтами (похідні кумарину), мітотаном, пресорними амінами*

*(епінефрин), серцевими глікозидами* – послаблення дії останніх;

*з гепарином, низькомолекулярним гепарином* – виникнення тяжкої гіперкаліємії;

*з триптореліном, бусереліном, гонадореліном* – посилення дії останніх;

*з комбінацією триметоприм/сульфаметоксазол (антибіотик, так званий ко-тримоксазол)* –виникнення клінічно значущої гіперкаліємії;

*з імунодепресантами, циклоспорином і такролімусом* – підвищення ризику розвитку гіперкаліємії, спричиненої спіронолактоном;

*з колестираміном, амонію хлоридом* – підвищення ризику розвитку гіперкаліємії і гіперхлоремічного метаболічного ацидозу;

*з нітрогліцерином, іншими нітратами або вазодилататорами* – посилювання антигіпертензивного ефекту спіронолактону;

*з пресорними амінами (норепінефрин)* – зниження судинних реакцій на норепінефрин. З цієї причини слід дотримуватися обережності при проведенні місцевої або загальної анестезії у пацієнтів, що приймають спіронолактон;

*з антипірином* – прискорення метаболізму антипірину;

*з карбеноксолоном* – виникнення затримки натрію в організмі і, як наслідок, знижування ефективності спіронолактону. Слід уникати одночасного застосування карбеноксолону і спіронолактону;

*з абіратероном* – при сумісному застосуванні спіронолактон зв’язується з рецептором андрогену і можливе підвищення рівня простат-специфічного антигену (ПСА) у пацієнтів з раком передміхурової залози, які лікуються абіратероном. Застосування з абіратероном не рекомендується.

Спіронолактон може посилювати дію аналогів ГнРГ (гонадотропін-рилізинг-гормону): трипторелін, бусерелін, гонадорелін.

***Особливості застосування.***

Застосування лікарського засобу, особливо хворим із порушенням функції нирок, може спричинити транзиторне підвищення вмісту азоту сечовини у плазмі крові та гіперкаліємію, що може призвести до розвитку порушень серцевого ритму та оборотного гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим з порушенням функції нирок, печінки та пацієнтам літнього віку. Слід періодично визначати рівень електролітів у плазмі крові та показники функції нирок. У разі розвитку гіперкаліємії лікування спіронолактоном слід припинити.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим, у яких наявні захворювання можуть зумовити розвиток ацидозу та/або гіперкаліємії.

Одночасне застосування спіронолактону з лікарськими засобами, що викликають гіперкаліємію (наприклад, інші калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи

рецепторів ангіотензину II, блокатори альдостерону, гепарин, низькомолекулярний гепарин, препарати калію, багата калієм дієта, вживання замінників солі, що містять калій), може призвести до розвитку тяжкої гіперкаліємії.

Гіперкаліємія може призвести до летального випадку. Критично важливо контролювати і коригувати вміст калію у пацієнтів з тяжкою формою серцевої недостатності, які отримують спіронолактон. Не слід застосовувати лікарський засіб разом з іншими калійзберігаючими діуретиками. Пацієнтам з рівнем калію в сироватці вище 3,5 мекв/л протипоказано застосування препаратів калію. Рекомендована частота визначення рівня вмісту калію і креатиніну – через тиждень після початку прийому або збільшення дози спіронолактону, щомісяця протягом перших 3 місяців, потім щокварталу протягом року, після чого – кожні 6 місяців. При вмісті калію в сироватці крові більше 5 мекв/л або креатиніну більше 4 мг/дл слід тимчасово або повністю припинити прийом спіронолактону.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим на цукровий діабет, особливо при наявності діабетичної нефропатії.

Терапія спіронолактоном може порушити процес визначення концентрації кортизолу, епінефрину та дигоксину (радіоімунологічними методами).

Слід уникати тривалого необґрунтованого застосування лікарського засобу, оскільки, за даними досліджень, тривале застосування спіронолактону тваринам у максимальних дозах сприяло розвитку карциноми та мієлоїдної лейкемії.

Під час застосування лікарського засобу заборонено вживати спиртні напої.

Спіронолактон-Дарниця містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати лікарський засіб.

Пацієнтам з порфірією спіронолактон слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки багато лікарських засобів провокують загострення порфірії.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Під час початкового періоду прийому лікарського засобу, тривалість якого індивідуальна, протипоказано керування автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікарський засіб застосовувати внутрішньо дорослим та дітям. Добову дозу лікарського засобу слід приймати за 1 або 2 прийоми після їди. Застосування добової дози за 1 прийом або перший

прийом лікарського засобу при дворазовому застосуванні рекомендується вранці.

Тривалість курсу лікування індивідуальна, у деяких випадках може сягати кількох років, при цьому є необхідним застосування лікарського засобу у найменшій ефективній добовій дозі за умови постійного контролю електролітного складу сироватки крові та показників функції нирок.

Дорослим.

*Первинний гіперальдостеронізм.*

При підготовці до операції лікарський засіб застосовувати у дозі 100–400 мг на добу.

У разі неможливості оперативного лікування спіронолактон можна застосовувати тривало як підтримуючу терапію у найменшій ефективній дозі, яка визначається індивідуально.

У цьому випадку кожні 14 днів початкову дозу допустимо знижувати до досягнення мінімальної ефективної дози. При тривалому лікуванні рекомендується застосовувати лікарський засіб у комбінації з іншими діуретиками для зменшення побічних ефектів.

*Застійна серцева недостатність, набряки, зумовлені нефротичним синдромом.*

Лікарський засіб застосовувати у початковій дозі 100 мг на добу за 1 або 2 прийоми. Добова доза також може коливатись у межах від 25 до 200 мг.

У разі призначення більш високих доз лікарський засіб можна застосовувати у комбінації з іншими діуретиками, що діють у більш проксимальних відділах ниркових канальців. У цьому випадку слід провести корекцію дози спіронолактону.

*Есенціальна артеріальна гіпертензія.*

Лікарський засіб застосовувати у початковій дозі 50–100 мг на добу за 1 або 2 прийоми у комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. Лікування слід продовжувати не менше 2 тижнів, оскільки до кінця цього періоду досягається максимальний антигіпертензивний ефект. Подальша корекція дози індивідуальна залежно від досягнутого ефекту.

*Цироз печінки, що супроводжується набряками або асцитом.*

Якщо співвідношення Na/K у сечі більше 1, лікарський засіб застосовувати у початковій дозі 100 мг на добу. Максимальна добова доза – 100 мг/добу. Якщо це співвідношення менше 1, лікарський засіб застосовувати у дозі 200 мг на добу, при цьому максимальна добова доза – 400 мг/добу.

*Гіпокаліємія.*

Лікарський засіб застосовувати у дозі 25–100 мг на добу пацієнтам, яким недостатньо харчових добавок з калієм або інших методів калійзамісної терапії.

Дітям.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 1–3 мг/кг маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми. Для підтримуючої терапії у комбінації з іншими діуретиками добова доза становить 1–2 мг/кг маси тіла.

При необхідності застосування лікарського засобу дітям віком до 3 років таблетку слід подрібнити, розчинити та дати випити дитині у вигляді суспензії.

Пацієнтам літнього віку.

Лікарський засіб рекомендується застосовувати у нижчих дозах з наступним поступовим збільшенням до досягнення максимального ефекту. Слід брати до уваги, що у даної категорії хворих мають місце печінкові та ниркові порушення, які можуть впливати на метаболізм і виведення лікарського засобу.

*Діти*.

Лікарський засіб застосовують у педіатричній практиці за призначенням лікаря.

***Передозування.***

*Симптоми:* сонливість/млявість, сплутаність свідомості, електролітні порушення.

*Лікування:* симптоматична терапія. Слід підтримувати водно-електролітний і кислотно-лужний баланси: застосовувати діуретики, що виводять калій, парентерально вводити глюкозу з інсуліном, у складних випадках − провести гемодіаліз. Специфічного антидоту не існує.

***Побічні реакції.***

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія, аритмія (у пацієнтів з нирковою недостатністю і тих, хто отримує препарати калію), васкуліт.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* лейкопенія (у тому числі агранулоцитоз), тромбоцитопенія, мегалобластна або апластична анемія, еозинофілія.

*З боку нервової системи та психіки:* головний біль, сонливість, запаморочення, атаксія, параліч, параплегія, летаргія, загальмованість, сплутаність свідомості.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* зміна тембру голосу.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, зниження апетиту, біль у животі та шлунку, діарея, запор, кишкові коліки, гастрит, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, шлункова кровотеча.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, порушення функції печінки.

*З боку сечовидільної системи:* гостра ниркова недостатність.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* остеомаляція, спазм м’язів, судоми м’язів нижніх кінцівок.

*З боку обміну речовин та метаболізму:* гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперкреатининемія, підвищення рівня сечовини у плазмі крові, гіперурикемія, порфірія, метаболічний

гіперхлоремічний ацидоз або алкалоз, дегідратація.

*З боку ендокринної системи:* гірсутизм.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* зниження лібідо, еректильна дисфункція, гінекомастія, порушення менструального циклу, дисменорея, аменорея, метрорагія у період менопаузи, набухання та біль молочних залоз у жінок, безпліддя (у разі використання високих доз – 450 мг на добу), доброякісні пухлини молочних залоз.

*З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:* реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка, медикаментозна гарячка; гіпертрихоз, алопеція, вовчакоподібний синдром, гіперемія, кільцеподібна еритема, екзема, синдром Стівенса–Джонсона.

*Загальні:* астенія, підвищена втомлюваність.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.