

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Спиронолактон, 25 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: спиронолактон.

Каждая таблетка содержит 25 мг спиронолактона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской с одной стороны и фаской с двух сторон, с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Спиронолактон показан к применению у взрослых и детей старше 3 лет.

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН):
 - лечение отеков при ХСН (в монотерапии и в составе комбинированной терапии);
 - лечение тяжелой ХСН (класс III-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) в дополнение к стандартной терапии для снижения смертности и потребности в госпитализациях по поводу ХСН.
- Артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии, преимущественно при гипокалиемии).
- Цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками.
- Нефротический синдром, сопровождающийся отеками.
- Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна).
- Гипокалиемия:
 - лечение гипокалиемии при неэффективности или невозможности применения других способов коррекции содержания калия в крови;

- профилактика гипокалиемии у пациентов, принимающих сердечные гликозиды, при неэффективности или невозможности применения других способов коррекции содержания калия в крови.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

ХСН

Лечение отеков при ХСН

Начальная доза спиронолактона составляет 100 мг в сутки (в 1 или 2 приема). В тяжелых случаях при недостаточной эффективности доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг.

Поддерживающая доза спиронолактона подбирается индивидуально и составляет от 25 до 200 мг в сутки (в 1 или 2 приема). Препарат может применяться совместно с диуретиком, действующим в проксимальном отделе почечного канальца. В этом случае дозу спиронолактона следует скорректировать.

Лечение тяжелой ХСН (класс III-IV по классификации NYHA и фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) в дополнение к стандартной терапии

Для пациентов с содержанием калия в сыворотке крови $\leq 5,0$ ммоль/л и концентрацией креатинина в сыворотке крови ≤ 220 мкмоль/л ($\leq 2,5$ мг/дл) на фоне стандартной терапии начальная доза спиронолактона составляет 25 мг один раз в сутки. Пациентам с хорошей переносимостью препарата в дозе 25 мг в сутки при наличии клинических показаний доза спиронолактона может быть увеличена до 50 мг в сутки. Для пациентов с плохой переносимостью терапии спиронолактоном в дозе 25 мг в сутки или при развитии гиперкалиемии доза препарата может быть снижена до 25 мг 1 раз в 2 дня.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза спиронолактона при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами составляет 25 мг в сутки. Если спустя 2-4 недели артериальное давление не достигает целевых значений, доза препарата может быть увеличена в 2 раза. Поддерживающая доза спиронолактона составляет от 25 до 100 мг в сутки. Увеличение суточной дозы спиронолактона более 100 мг не приводит к усилению антигипертензивного действия.

У пациентов с артериальной гипертензией, получающих препараты, которые могут вызвать развитие гиперкалиемии (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)), до начала применения спиронолактона следует оценить содержание калия и креатинина в сыворотке крови. Не

следует назначать препарат Спиронолактон пациентам, у которых содержание калия в сыворотке крови превышает 5,0 ммоль/л и (или) концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 220 мкмоль/л (2,5 мг/дл). В течение первых 3 месяцев после начала приема спиронолактона требуется частый контроль содержания калия и креатинина в крови.

Цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками

Если соотношение концентрации ионов натрия и калия (Na^+/K^+) в моче превышает 1,0, рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг в сутки. Если соотношение Na^+/K^+ в моче меньше 1,0, рекомендуемая доза спиронолактона составляет от 200 до 400 мг в сутки.

Поддерживающая доза должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Нефротический синдром, сопровождающийся отеками

Рекомендуемая доза препарата составляет от 100 до 200 мг в сутки. Спиронолактон не обладает противовоспалительным действием и не оказывает влияния на основной патологический процесс. Применение препарата рекомендуется только в тех случаях, когда лечение основного заболевания, ограничение приема жидкости и натрия, а также применение других диуретиков недостаточно эффективны.

Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна)

Диагностика

1) Длительный тест: спиронолактон назначают в дозе 400 мг в сутки в течение 3-4 недель. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии, можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

2) Короткий тест: спиронолактон назначают в дозе по 400 мг в сутки в течение 4 дней. При увеличении содержания калия в сыворотке крови во время приема спиронолактона и снижении после его отмены, можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

Лечение

При подготовке к хирургическому лечению спиронолактон применяют в дозах от 100 до 400 мг в сутки.

Если операция не показана, спиронолактон может применяться для длительной поддерживающей терапии в наименьшей эффективной дозе. В этом случае начальную дозу препарата следует уменьшать каждые 14 дней до достижения наименьшей эффективной дозы. Для снижения выраженности побочных эффектов при длительном применении препарат Спиронолактон рекомендуется применять в комбинации с другими диуретиками.

Гипокалиемия

Рекомендуемая доза препарата составляет 25-100 мг в сутки. Спиронолактон следует

назначать только в тех случаях, когда другие способы коррекции содержания калия в крови (например, применение препаратов калия или других калийсберегающих средств) неэффективны, или их применение невозможно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Лечение препаратом рекомендуется начинать с наименьшей дозы, с постепенным ее увеличением до достижения максимального желаемого эффекта. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени и с нарушением функции печени, которые могут влиять на метаболизм и экскрецию спиронолактона. Кроме того, при применении препарата у пожилых пациентов следует принимать во внимание риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Дети

Для детей старше 3 лет начальная доза спиронолактона составляет 1-3 мг/кг массы тела в сутки (в 2-4 приема). При проведении поддерживающей терапии или при одновременном применении с другими диуретиками доза спиронолактона должна быть снижена до 1-2 мг/кг массы тела в сутки.

При применении у детей до 3 лет можно использовать суспензию. Для приготовления суспензии, таблетки следует измельчить и смешать с жидкостью или кашицеобразной пищей. Суспензию следует использовать немедленно, сразу после приготовления.

Способ применения

Внутрь, после еды. Прием суточной дозы или первой части суточной дозы препарата рекомендуется утром.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к спиронолактону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Болезнь Аддисона.
- Гиперкалиемия, гипонатриемия.
- Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин/1,73м²), острая почечная недостаточность, анурия.
- ХСН при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и (или) концентрации креатинина в сыворотке крови более 220 мкмоль/л (> 2,5 мг/дл).
- Совместное применение с эплереноном или другими калийсберегающими диуретиками.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Гиперкальциемия; метаболический ацидоз; атриовентрикулярная блокада (гиперкалиемия способствует ее усилению); почечная недостаточность; диабетическая нефропатия; сахарный диабет (у пациентов с подтвержденной или подозрением на хроническую почечную недостаточность); одновременный прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию; местная и общая анестезия; пожилой возраст; печеночная недостаточность; цирроз печени, порфирия.

Водно-электролитные нарушения

При применении препарата Спиронолактон у пациентов с нарушениями функции почек и печени, а также у пациентов пожилого возраста, необходим регулярный контроль показателей электролитов сыворотки крови и функции почек.

С особой осторожностью следует применять спиронолактон у пациентов, основное заболевание которых может провоцировать развитие ацидоза и/или гиперкалиемии (в т.ч. у пациентов с диабетической нефропатией, которые имеют повышенный риск развития гиперкалиемии).

Одновременное применение спиронолактона с препаратами, вызывающими гиперкалиемию (например, другие калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, блокаторы альдостерона, гепарин, низкомолекулярный гепарин, препараты калия, богатая калием диета, употребление калийсодержащих заменителей соли), может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.

Помимо гиперкалиемии, спиронолактон может вызывать гипонатриемию, гипомагниемию, гипокальциемию, гипохлоремический алкалоз и гипергликемию.

При применении спиронолактона может возникнуть бессимптомная гиперурикемия, и - редко - обострение подагры.

Прием спиронолактона может вызвать транзиторное повышение азота мочевины крови, особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек.

Следует периодически контролировать содержание электролитов в сыворотке крови, мочевой кислоты и глюкозы в крови.

Гиперкалиемия у пациентов с ХСН

У пациентов с ХСН III-IV класса по классификации NYHA гиперкалиемия может привести к смертельному исходу. Критически важно контролировать и корректировать содержание калия у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, получающих спиронолактон. Не следует применять препарат совместно с другими калийсберегающими диуретиками. У пациентов с содержанием калия в сыворотке крови выше 3,5 ммоль/л противопоказано

применение препаратов калия. Рекомендуемая частота мониторинга содержания калия и креатинина - через неделю после начала приема препарата или увеличения дозы спиронолактона, ежемесячно в течение первых 3 месяцев, затем ежеквартально в течение года, после чего - каждые 6 месяцев. При содержании калия в сыворотке крови больше 5 ммоль/л или креатинина больше 350 мкмоль/л (4 мг/дл) следует временно или полностью прекратить прием спиронолактона (см. раздел 4.2).

Гиперхлоремический метаболический ацидоз

Спиронолактон может вызвать обратимый гиперхлоремический метаболический ацидоз, обычно в сочетании с гиперкалиемией, у некоторых пациентов с декомпенсированным циррозом печени, даже при наличии нормальной функции почек. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с острыми или тяжелыми нарушениями функции печени, так как интенсивная мочегонная терапия может привести к развитию печеночной энцефалопатии.

Гинекомастия

Спиронолактон может вызвать гинекомастию. В клиническом исследовании RALES у пациентов с ХСН, получавших спиронолактон в средней дозе 26 мг один раз в сутки, примерно у 10 % мужчин развилась гинекомастия. Риск гинекомастии увеличивается пропорционально дозе; время от начала лечения до появления гинекомастии варьирует от 1-2 месяцев до более чем одного года. Гинекомастия обычно обратима при отмене препарата.

Прочее

У пациентов с порфирией препарат Спиронолактон следует применять с особой осторожностью, поскольку многие препараты стероидной структуры могут провоцировать обострение порфирии.

Во время приема препарата Спиронолактон запрещается употребление алкоголя.

Дети

Калийсберегающие диуретики следует с осторожностью применять у детей с артериальной гипертензией и легкой почечной недостаточностью в связи с риском развития гиперкалиемии.

Вспомогательные вещества

Препарат Спиронолактон содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременный прием препарата Спиронолактон с другими калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, АРА II, блокаторами альдостерона, препаратами калия, а также соблюдение богатой калием диеты, или употребление калийсодержащих заменителей соли, может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.

Эплеренон. Описаны случаи развития тяжелой гиперкалиемии при применении блокаторов альдостерона в комбинации со спиронолактоном. Одновременное применение препарата Спиронолактон с эплереноном и другими калийсберегающими диуретиками противопоказано (см. раздел 4.3).

Помимо лекарственных средств, достоверно вызывающих гиперкалиемию, одновременное применение комбинации *триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)* со спиронолактоном может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

Одновременный прием других диуретиков: усиление диуреза.

Иммунодепрессанты, циклоспорин и такролимус могут повышать риск развития гиперкалиемии, вызываемой спиронолактоном.

Колестирамин, аммония хлорид могут также повышать риск развития гиперкалиемии и гиперхлоремического метаболического ацидоза.

Трициклические антидепрессанты и антипсихотики могут усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.

Гипотензивные средства: спиронолактон потенцирует действие гипотензивных препаратов, дозу которых при одновременном приеме со спиронолактоном, возможно, потребуется снизить и корректировать в дальнейшем, в случае необходимости. Поскольку ингибиторы АПФ снижают выработку альдостерона, не следует использовать препараты данной группы совместно со спиронолактоном на постоянной основе, особенно у пациентов с установленным нарушением функции почек.

Одновременный прием с *нитроглицерином, иными нитратами или вазодилататорами* может усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.

Алкоголь, барбитураты или наркотические препараты могут потенцировать связанную со спиронолактоном ортостатическую гипотензию.

Прессорные амины (норэпинефрин): спиронолактон снижает сосудистые реакции на норэпинефрин. По этой причине следует соблюдать осторожность при проведении местной или общей анестезии у пациентов, принимающих спиронолактон.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): у некоторых пациентов прием НПВП может снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный

эффекты петлевых, калийсберегающих и тиазидных диуретиков. Одновременное применение НПВП (например, ацетилсалициловой кислоты, индометацина и мефенамовой кислоты) с калийсберегающими диуретиками может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии. Таким образом, при одновременном приеме спиронолактона с НПВП следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет достижения желаемого эффекта мочегонного препарата.

Глюкокортикостероиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ): может увеличиваться скорость выведения электролитов, в частности, может наблюдаться гипокалиемия.

Дигоксин: спиронолактон может увеличивать период полувыведения ($T_{1/2}$) дигоксина, что может привести к увеличению концентрации дигоксина в сыворотке крови и, как следствие, усилению его токсичности. При приеме спиронолактона, может потребоваться снижение дозы дигоксина. Следует тщательно контролировать состояние пациента для предотвращения передозировки дигоксином или недостаточной дигитализации.

Влияние препарата на результаты лабораторных исследований: в литературе описано несколько случаев влияния спиронолактона или его метаболитов на показатель концентрации дигоксина, определенный методом радиоиммунного анализа. Клиническая значимость данного взаимодействия пока неясна.

При флуориметрическом анализе, спиронолактон может влиять на результат анализа содержания соединений с аналогичными параметрами флуоресценции (например, кортизол, эпинефрин).

Антипирин: спиронолактон ускоряет метаболизм антипирина.

Препараты лития: как правило, препараты лития не следует применять совместно с диуретиками. Диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсических эффектов препаратов лития.

Карбеноксолон может вызывать задержку натрия в организме и, как следствие, снижать эффективность спиронолактона. Следует избегать одновременного применения карбеноксолона и спиронолактона.

Карбамазепин: при одновременном применении с диуретиками препарат может вызвать клинически значимую гипонатриемию.

Гепарин, низкомолекулярный гепарин: одновременное применение со спиронолактоном может привести к тяжелой гиперкалиемии.

Производные кумарина: спиронолактон снижает эффективность данной группы препаратов.

Спиронолактон может усиливать действие аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ): трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Спиринолактон обладает антиандрогенным эффектом у человека. Спиринолактон и его метаболиты проникают через плацентарный барьер. Применение спинолактона при беременности противопоказано.

Лактация

Метаболиты спинолактона проникают в грудное молоко. В случае необходимости применения спинолактона, следует прервать грудное вскармливание и использовать другой способ кормления ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У некоторых пациентов наблюдались сонливость и головокружение при применении спинолактона. В начальном периоде лечения запрещается управление транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Длительность ограничений устанавливается в индивидуальном порядке.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наиболее часто, обусловлены конкурентным антагонизмом спинолактона в отношении альдостерона (что приводит к усилению экскреции калия), а также антиандрогенным эффектом спинолактона. Обычно после прекращения приема спинолактона, нежелательные эффекты исчезают.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органными классами согласно MedDRA и с указанием частоты возникновения: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс согласно MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия
<i>Нарушения со стороны</i>	Редко	Гиперчувствительность

<i>иммунной системы</i>		
<i>Эндокринные нарушения</i>	Очень редко	Гирсутизм
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Гиперкалиемия ¹
	Часто	Гиперкалиемия ²
	Редко	Гипонатриемия, дегидратация, порфирия
	Частота неизвестна	Гиперхлоремический ацидоз
<i>Психические нарушения</i>	Нечасто	Спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечасто	Сонливость ³ , головная боль
	Очень редко	Паралич, параплегия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Очень часто	Аритмии ⁴
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень редко	Васкулит
	Частота неизвестна	Выраженное снижение артериального давления
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень редко	Изменение тональности голоса
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Часто	Тошнота, рвота
	Редко	Гастрит, язва, желудочное кровотечение, боль в желудке, диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Редко	Кожная сыпь, крапивница
	Очень редко	Алопеция, экзема, кольцевидная эритема, волчаночноподобные изменения кожи
	Частота неизвестна	Буллезный пемфигоид ⁵
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень редко	Остеомаляция

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Очень редко	Острая почечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Очень часто	Снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия (у мужчин), болезненность молочных желез, боль в груди (у мужчин), увеличение молочных желез, нарушения менструального цикла (у женщин)
	Часто	Бесплодие ⁶
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Нечасто	Астения, усталость
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень редко	Повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови
	Частота неизвестна	Повышение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c)

¹ - у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, одновременно получающих препараты калия;

² - у пожилых пациентов, при сахарном диабете и у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ;

³ - у пациентов с циррозом печени;

⁴ - у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, получающих препараты калия одновременно со спиронолактоном;

⁵ - как правило, при длительном применении;

⁶ - при применении препарата в высоких дозах (450 мг/сут).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сонливость, спутанность сознания, тошнота, рвота, головокружение, диарея, кожная макулопапулезная или эритематозная сыпь. Реже может возникать гиперкалиемия и гипонатриемия, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, передозировка может привести к печеночной коме.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Проводится промывание желудка, симптоматическое лечение дегидратации, коррекция артериальной гипотензии и восстановление кислотно-щелочного равновесия. При гиперкалиемии необходимо нормализовать водно-электролитный обмен с помощью калийвыводящих диуретиков, быстрого парентерального введения раствора декстрозы с инсулином. В тяжелых случаях проводят гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие диуретики; антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA01

Механизм действия

Спиринолактон является калийсберегающим диуретиком пролонгированного действия, конкурентным антагонистом альдостерона (минералокортикостероидный гормон коры надпочечников). В дистальных отделах канальца спинолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет калийвыводящий эффект альдостерона. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивает экскрецию ионов натрия, хлора и

воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия и мочевины, снижает кислотность мочи.

Вследствие диуретического эффекта спиронолактон снижает артериальное давление и оказывает антигипертензивное действие.

Клиническая эффективность и безопасность

Рандомизированное исследование применения альдактона (RALES) - двойное слепое многоцентровое исследование, проведенное с участием 1663 пациентов с фракцией выброса не более 35 %, с установленной в течение 6 месяцев до включения в исследование сердечной недостаточностью IV класса по классификации NYHA, на момент рандомизации имеющих сердечную недостаточность III-IV класса. Все пациенты принимали петлевые диуретики, 97 % пациентов принимали ингибитор АПФ, 78 % пациентов принимали дигоксин (на момент проведения исследования бета-адреноблокаторы не имели широкого распространения, только 15 % пациентов получали бета-адреноблокаторы). Пациенты, имевшие исходное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг/дл или повышение исходного содержания калия в сыворотке крови более 5,0 мЭкв/л, не включались в исследование. Также из исследования исключались пациенты, у которых регистрировалось повышение содержания калия в сыворотке крови на 25 % по сравнению с исходным показателем.

Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу спиронолактона 25 мг один раз в сутки, или в группу, получающую соответствующее плацебо. Пациентам, хорошо переносившим препарат в дозе 25 мг/сут, по клиническим показаниям дозу препарата увеличивали до 50 мг/сут. Пациентам, не переносившим препарат в дозе 25 мг/сут, дозу спиронолактона снижали до 25 мг 1 раз в 2 дня. Первичной конечной точкой в исследовании RALES являлась смертность от любых причин.

После наблюдения за пациентами в среднем в течение 24 месяцев исследование RALES было завершено досрочно, поскольку в ходе планового промежуточного анализа было выявлено значимое снижение смертности в группе пациентов, получающих спиронолактон. Спиронолактон снижал риск смерти на 30 % по сравнению с плацебо ($p < 0,001$; 95 % доверительный интервал от 18 % до 40 %). Кроме того, спиронолактон значимо снижал риск сердечной смерти, прежде всего внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования сердечной недостаточности, а также риск госпитализации по поводу заболеваний сердца. Изменения стадии по классификации NYHA были более благоприятными в группе, получающей спиронолактон. Гинекомастия и боль в груди наблюдались у 10 % мужчин, получавших спиронолактон, по сравнению с 1 % у мужчин в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота развития тяжелой гиперкалиемии была одинаково низкой в обеих группах пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Спиринолактон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Активно связывается с белками плазмы крови (примерно на 90 %). Спиринолактон и его метаболиты проникают через плаценту и в грудное молоко.

Биотрансформация

Спиринолактон быстро метаболизируется в организме человека. Фармакологически активными метаболитами спинолактона являются 7-альфа-тиометилспинолактон и канренон.

Элиминация

$T_{1/2}$ неизмененного спинолактона из крови имеет небольшую продолжительность (1,3 часа), $T_{1/2}$ активных метаболитов более длительный (в интервале от 2,8 до 11,2 часа). Метаболиты выводятся в основном почками, незначительные их количества выводятся через кишечник.

Линейность (нелинейность)

После приема 100 мг спинолактона в сутки в течение 15 дней здоровыми добровольцами, время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (t_{max}), максимальная концентрация в плазме (C_{max}), а $T_{1/2}$ спинолактона составили 2,6 часа, 80 нг/мл и около 1,4 часа, соответственно. Для метаболитов 7-альфа-тиометилспинолактона и канренона, показатель t_{max} составил 3,2 часа и 4,3 часа, C_{max} - 391 нг/мл и 181 нг/мл, а $T_{1/2}$ - 13,8 часов и 16,5 часов, соответственно.

Почечная активность после однократного приема спинолактона достигает пика через 7 часов и сохраняется не менее 24 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Крахмал кукурузный

Повидон-K25

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон»

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон Фарм»

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Спиринолактон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.