

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

Спиринолактон Медисорб, 25 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: спинолактон.

Каждая таблетка содержит 25 мг спинолактона.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

Линия разлома (риска) не предназначена для деления таблетки.

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

Препарат Спиринолактон Медисорб показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет до 18 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

Хроническая сердечная недостаточность

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/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 Медисорб 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 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 Спинолактон Медисорб рекомендуется применять в комбинации с другими диуретиками.

Гипокалиемия

Рекомендуемая доза препарата составляет 25–100 мг в сутки. Спинолактон 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

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Лечение препаратом рекомендуется начинать с наименьшей дозы с постепенным ее увеличением до достижения максимального желаемого эффекта. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и 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

Дети в возрасте от 3 до 18 лет

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

Дети в возрасте от 0 до 3 лет

Препарат Спинолактон Медисорб не следует назначать (применять) детям в возрасте от 0 до 3 лет для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь.

После еды, 1 или 2 раза в сутки. 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;
- тяжёлая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 10 мл/мин/1,73 м²), острая почечная недостаточность, анурия;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- 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.

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 предполагаемой почечной недостаточностью);
- одновременный прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию;
- местная и общая анестезия;
- пожилой возраст;
- печеночная недостаточность;
- цирроз печени;
- порфирия.

Водно-электролитные нарушения

При применении препарата Спиронолактон Медисорб 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, гипомagneмию, 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 спиронолактон следует применять с особой осторожностью, поскольку многие препараты стероидной структуры могут провоцировать обострение порфирии.

Во время приема препарата Спиронолактон Медисорб 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 Медисорб содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременный прием препарата Спиронолактон Медисорб с другими калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина 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 Медисорб 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, циклоsporин 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 (нормэпинефрин): 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: может увеличиваться скорость выведения электролитов, в частности, может наблюдаться гипокалиемия.

Дигоксин: спиронолактон может увеличивать период полувыведения 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 ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормона): трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Спиронолактон обладает антиандрогенным эффектом у человека. Спиронолактон и его метаболиты проникают через плацентарный барьер. Применение спиронолактона при беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Метаболиты спиронолактона проникают в грудное молоко. При необходимости применения спиронолактона грудное вскармливание следует прекратить и перейти на альтернативные методы кормления ребенка (см. раздел 4.3.).

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

У некоторых пациентов наблюдались сонливость и головокружение при применении спиронолактона. В начальном периоде лечения запрещается управлять автомобилем 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 (НР), наиболее часто, обусловлены конкурентным антагонизмом спиронолактона в отношении альдостерона (что приводит к усилению экскреции калия), а также антиандрогенным эффектом спиронолактона. Обычно после прекращения приема спиронолактона, нежелательные эффекты исчезают.

Резюме нежелательных реакций

НР, представленные ниже, классифицированы по системно-органным классам и распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко – тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко – гиперчувствительность.

Эндокринные нарушения

Очень редко – гирсутизм.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто – гиперкалиемия (у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, одновременно получающих препарат калия).

Часто – гиперкалиемия (у пожилых пациентов, при сахарном диабете и у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ).

Редко – гипонатриемия, дегидратация, порфирия.

Частота неизвестна – гиперхлоремический ацидоз.

Психические нарушения

Нечасто – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто – сонливость (у пациентов с циррозом печени), головная боль.

Очень редко – паралич, параплегия.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто – аритмии (у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, получающих препараты калия одновременно со спиронолактоном).

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко – васкулит.

Частота неизвестна – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко – изменение тональности голоса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – тошнота, рвота.

Редко – гастрит, язва, желудочное кровотечение, боль в желудке, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко – сыпь, крапивница.

Очень редко – алопеция, экзема, кольцевидная эритема, волчаночноподобные изменения кожи.

Частота неизвестна – буллезный пемфигоид (как правило, при длительном применении).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Очень редко – остеомалация.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко – острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто – астения, усталость.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко – повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Частота неизвестна – повышение содержания гликолизированного гемоглобина (HbA1c).

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Сонливость, спутанность сознания, тошнота, рвота, головокружение, диарея, 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 и восстановление кислотно-щелочного равновесия. При гиперкалиемии необходимо нормализовать водно-электролитный обмен с помощью калийвыводящих диуретиков, быстрого парентерального введения раствора декстрозы с инсулином. В тяжёлых 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 и фармакодинамические эффекты

Спиронолактон является калийсберегающим диуретиком пролонгированного действия, конкурентным антагонистом альдостерона (минералокортикостероидный гормон коры надпочечников). В дистальных отделах канальца спиронолактон 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.

Почечная активность спиронолактона после однократного приема внутрь достигает максимума через 7 часов и сохраняется не менее 24 часов.

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

Спиронолактон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. При пероральном применении подвергается выраженному эффекту «первого прохождения» с образованием фармакологически активных метаболитов. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность спиронолактона.

После приема 100 мг спиронолактона в сутки в течение 15 дней здоровыми добровольцами время достижения максимальной концентрации препарата в плазме ($T_{\max}$), максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) спиронолактона составили 2,6 часа, 80 нг/мл. Для метаболитов 7-альфа-тиометилспиронолактона и канренона показатель $T_{\max}$ составил 3,2 часа и 4,3 часа, $C_{\max}$ – 391 нг/мл и 181 нг/мл, соответственно.

Распределение

Спиронолактон и его метаболиты активно связываются с белками плазмы крови (примерно на 90 %). Спиронолактон и его метаболиты проникают через плаценту и в грудное молоко.

Биотрансформация

Спиронолактон быстро метаболизируется в организме человека с образованием серосодержащих метаболитов (7-альфа-тиометилспиронолактон, 6-бета-гидрокси-7-альфа-тиометилспиронолактон) и метаболитов, не содержащих серу (канренон). Несмотря на то, что период полувыведения неизмененного спиронолактона из крови имеет небольшую продолжительность (1,3 часа), период полувыведения активных метаболитов более длительный (в интервале от 2,8 до 11,2 часа).

Элиминация

У здоровых добровольцев после приема 100 мг спиронолактона в сутки в течение 15 дней период полувыведения ($T_{1/2}$) неизменного спиронолактона, 7-альфа-тиометилспиронолактона и канренона составил примерно 1,4 ч, 13,8 ч и 16,5 ч, соответственно.

Метаболиты выводятся в основном почками, незначительные их количества выводятся через кишечник.

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

Линейность (нелинейность)

В диапазоне от 25 до 200 мг существует приблизительно линейная зависимость между однократной дозой спиронолактона и концентрацией канренона в плазме крови. При приеме более высоких доз концентрация канренона становится менее пропорциональной дозе (вероятно, вследствие замедления ферментативного метаболизма спиронолактона).

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика спиронолактона у пациентов пожилого возраста не изучалась.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика спиронолактона у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика спиронолактона у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Сообщалось об увеличении терминального $T_{1/2}$ спиронолактона у пациентов с циррозом печени и асцитом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал картофельный

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Повидон К-17

Кальция стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

Адрес электронной почты: info@medisorb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

Адрес электронной почты: info@medisorb.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001011)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Спинонолактон Медисорб доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC