

**التركيب:** كل مضغوطة سبيرا لاك 25 ملبة بالفيلم تحتوي 25 ملغ سبيرونولاكتون.

كل مضغوطة سبيرا لاك 50 ملبة بالفيلم تحتوي 50 ملغ سبيرونولاكتون.

كل مضغوطة سبيرا لاك 100 ملبة بالفيلم تحتوي 100 ملغ سبيرونولاكتون.

**السواغات:** نشاء، شعاعات المغنيزيوم، بوفيدون، هيدروكسى بروبيل ميتيل السيلليوز، بولي ايتيلين غليكول، ثانى أوكسيد البيريتانيوم.

#### **آلية العمل:**

يعد سبيرونولاكتون مضاد نوعي للألدوسطيرون يعمل بشكل رئيسي من خلال الارتباط التناافسي بالمستقبلات عند موقع الألدوسطيرون المعتمد على تبادل الصوديوم والبوتاسيوم في النسبات الكلوية الملفقة البعيدة. يسبب سبيرونولاكتون زيادة في كميات الصوديوم والماء ليتم اطرافهم، بينما يحفظ بالبوتاسيوم، يعمل سبيرونولاكتون كمدر ودواء خافض لضغط الدم.

#### **الحركة الدوائية:**

- يستقلب سبيرونولاكتون بشكل سريع وواسع.

- معدل ذروة التراكيز في المصل هو: 80 نانوغرام / مل عند الساعة 2.6. يكون عمر النصف حوالي: 1.4 ساعة.

- يرتبط سبيرونولاكتون ومستقبلاته ببروتينات البلاسمما بنسبة تفوق 90%. وتطرح المستقبلات بشكل رئيسي في البول وبشكل ثانوي في الصفراء.

- يزيد الطعام من التوافر الحيوي لسبيرونولاكتون لغير المستقلب بما يقارب 100%.

#### **الاستطبابات:**

يستطيع سبيرونولاكتون في تدبير:

- فرط الألدوسطيرونية الأولى: إثبات تشخيص فرط الألدوسطيرونية الأولى - المعالجة قصيرة الأمد لما قبل العمليات لمرضى فرط الألدوسطيرونية الأولى - المعالجة المحافظة طويلة الأمد للمرضى الذين لديهم إفراز ثانى للألدوسطيرون الذي يتبع أورام غدية في الكظر - المعالجة المحافظة طويلة الأمد للمرضى الذين لديهم فرط تنفس في الكظر ثانى الجانب صغير العقائد أو ضخم العقائد (فرط الألدوسطيرونية مجهول السبب).

- حالات التوذم عند مرضى: فشل قلب احتقاني: سبيرونولاكتون يستطيع أيضاً لمرضى فشل القلب الاحتقاني الذين يتناولون الديجيتال - تتشمع الكبد المترافق بوذمة وأوجن - متلازمة الكلانية

- ارتفاع ضغط الدم الأساسي.

- نقص بوتاسيوم الدم: يستطيع للوقاية من نقص بوتاسيوم الدم عند المرضى الذين يتناولون الديجيتال.

- فشل القلب الشديد

- الاستخدام في الحمل: يستطيع سبيرونولاكتون في الحمل عندما تكون الوذمة ناتحة عن مسببات مرضية.

#### **مضادات الاستطباب:**

يعد سبيرونولاكتون مضاد استطباب عند المرضى الذين يعانون من انقطاع البول، القصور الكلوي الحاد، اعتلال كبيير في الوظيفة الإفرازية الكلوية، فرط بوتاسيوم الدم، داء أديسون، والاستخدام المتزامن مع الإيليريون.

#### **الآثار الجانبية:**

نزيف معدني، تقرح، التهاب بالمعدة، إسهال، مucus، غيبان، إفباء، التندى عند الرجال، عدم القدرة لتحقيق الانتصاب أو الحفاظ عليه، عدم انتظام الحيض أو انقطاعه، التزيف بعد سن اليأس، ألم الثدي، سرطان في الثدي، قلة الكريات البيضاء (تضمن ندرة الخبيبات)، قلة الصفيحات، حمى، شرى، اندفاعات جلدية حماموية أو بقعية حطاطية، تفاعلات تأقية، التهاب وعائي، فرط بوتاسيوم الدم، اضطرابات الكهارل، مucus في القلب، وسن، تشوش ذهني، ترتعش، دوخة، صداع، نعاس، سمية صفراوية / كبدية خلوية، اختلال وظيفي كلوي (يتضمن: فشل كلوي)، متلازمة ستيفنز جونسون، الانحلال البشري السام، طفح دوائي مع فرط الحمضات، وأعراض جهازية، حاصة، حكة.

#### **التدخلات الدوائية:**

مثبطات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين: يكون الاستخدام المتزامن لمثبطات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين مع المدرات المحفوظة للبوتاسيوم مرتبط بفرط شديد في بوتاسيوم الدم.

مضادات الأنجيوتنسين II، حاجبات الألدوسطيرون، المبياريون، المبياريون منخفض الوزن الجزيئي والأدوية الأخرى المعروفة بأنها تسبب فرط بوتاسيوم الدم: من الممكن أن يقود الاستخدام المتزامن لهذه الأدوية مع سبيرونولاكتون لفرط بوتاسيوم الدم الشديد.

الكحول، باربيتورات أو المخدرات: من الممكن أن تحدث تعزيز لانخفاض ضغط الدم الانتصابي.

المستيروئيدات القشرية، المفرومون الموجه للكلظر: تقوي استنزاف الكهارل ومن الممكن أن تحدث بشكل خاص انخفاض في بوتاسيوم الدم.

الأمينات الرافعة لضغط الدم (مثل: نوراينيفرين): يقوم سبيرونولاكتون بإيقاف الاستجابة الوعائية للنوراينيفرين، لذلك: يجب أخذ الحذر في تدبير المرضى الخاضعين للتخدیر الموضعي أو العام بينما هم ما زالوا يعالجون بسبيرونولاكتون.

مرخيات العضلات الميكلية، وأدوية عدم إزالة الاستقطاب (مثل التيوبوكبورلين): من الممكن أن ينتج عنها زيادة في احتمال الاستجابة للمرخيات العضلية.

الليثيوم: العوامل المدرة تنقص من التصفية الكلوية للبيثيوم وتضييف خطر كبير لحدوث سميته.

استخدام مضادات الارتكاس الالتهابية غير الستيروئيدية: ممكن أن تنقص من تأثير الإدرار، إدرار الصوديوم والتأثير الخافض لضغط الدم لمدرات العروة الحافظة للبوتاسيوم والمدرات التيازيدية. مشاركة مضادات الارتكاس الالتهابية غير الستيروئيدية مثل: الاندوميتاسين مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم ترتبط مع فرط شديد في بوتاسيوم الدم.  
الديجوكسين: أظهر سبيرونولاكتون زيادة في عمر النصف للديجوكسين وهذا ممكن أن يكون ناتج عن زيادة مستويات الديجوكسين في المصل وبالتالي حدوث سمية بالديجوكسين.

#### التحذيرات:

- مكملات البوتاسيوم: قد يسبب التناول الزائد للبوتاسيوم فرط في بوتاسيوم الدم عند المرضى الذين يتناولون سبيرونولاكتون.
- من الممكن أن يقود الاستخدام المتزامن لسبيرونولاكتون مع الأدوية التالية أو مع مصادر البوتاسيوم لفرط بوتاسيوم الدم الشديد:
  - المدرات الحافظة للبوتاسيوم الأخرى
  - مثبطات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين
  - مضادات الأنجيوتنسين II
  - حاجبات الألدوستيرون
  - مضادات الارتكاس الالتهابية غير الستيروئيدية مثل: الإندوبيوتاسين
  - الهيبارين والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي
  - الأدوية الأخرى أو الحالات المعروفة بأنها تسبب فرط بوتاسيوم الدم
  - مكملات البوتاسيوم
  - النظام الغذائي الغني بالبوتاسيوم
  - البالعات الملحة الحاوية على البوتاسيوم
- يجب عدم استخدام سبيرونولاكتون بشكل متزامن مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم الأخرى.
- يتوجب استخدام سبيرونولاكتون بحذر عند المرضى الذين لديهم اعتلال في الوظيفة الكبدية لأن التغييرات الصغيرة في توازن السوائل والكهار قد يجعل السبات الكبدي.
- بشكل عام يجب عدم استخدام الليثيوم مع المدرات.

#### الاحتياطات:

##### بشكل عام:

- يجب مراعاة جميع المرضى الذين يتناولون المعالجة بالمدرات لمشاهدة دلائل عدم توازن السوائل والكهارل مثل: نقص مغنيزيوم الدم، نقص صوديوم الدم، نقص كلوريد الدم قلاء وفرط بوتاسيوم الدم.
  - العلامات أو الأعراض التحذيرية لعدم توازن السوائل والكهارل، بعض النظر عن المسبب تتضمن: جفاف في الفم، عطش، ضعف، نعاس، تقليل، ألم أو مucus عضلي، تعب عضلي، انخفاض ضغط الدم، قلة بالبول، تسرع بضربات القلب واضطرابات معدلية معوية مثل: الغثيان والإقياء. من الممكن أن يحدث فرط في بوتاسيوم الدم عند مرضي اعتلال وظيفة الكلية أو عند الإفراط في تناول البوتاسيوم، ومن الممكن أن يسبب هذا عدم انتظام بالقلب حيث أنه من الممكن أن يكون مهلك.
  - فرط بوتاسيوم الدم: (العلامات التحذيرية تتضمن: مذل، ضعف بالعضلات، تعب، الشلل الرخو في الأطراف، بطء بالقلب والصدمة). في حال وجد فرط في بوتاسيوم الدم يجب إيقاف سبيرونولاكتون فوراً.
  - عادة ما يتزافق الحمام الاستقلالي مفرط الكلوريد العكوس مع فرط بوتاسيوم الدم وتم تسجيل حدوثه عند بعض مرضى التليف الكبدي الغير معاوض، حتى عند وجود وظيفة كلوية طبيعية.
  - انخفاض صوديوم الدم: يلاحظ من خلال: جفاف الفم، العطش، النوم والنعاس، ومن الممكن أن يحدث انخفاض في صوديوم الدم عند المرضى المتوذمين في الجو الحار، فتكون المعالجة المناسبة هي الحد من الماء وتناول الصوديوم.
  - من الممكن أن تسبب المعالجة بسبيرونولاكتون ارتفاعاً عابراً في تزووجين بولة الدم وخاصة عند مرضى الذين يعانون من اعتلال كلوبي موجود مسبقاً. قد يسبب سبيرانولاكتون حمام خفيف.
  - قد تتطور حالة الشد عند الرجال بالارتباط مع استخدام سبيرونولاكتون.
  - النعاس والدوخة تم تسجيل حدوثهما عند بعض المرضى، لذا يجب أخذ الخذر عندقيادة أو تشغيل الألات.
- الحمل: C : استخدام سبيرونولاكتون عند المرأة الحامل يتطلب توقع الفائدة المرجوة منه مقابل المخاطر المحتملة على الجنين.
- الارضاع: القرار يجب أن يؤخذ فيما إذا كان سيتم إيقاف الدواء أخذين بالحسبان أهمية الدواء للأم، فإذا كان استخدام الدواء أساسياً فيجب وضع طريقة بديلة لتغذية الرضيع.

#### الاختبارات المخبرية:

- يجب أن يتم تحديد للكهارل في السيروم بشكل دوري لكشف احتمال عدم توازن الكهارل ويجب أن يتم بفواصل مناسبة، وبشكل خاص عند الكبار بالسن ومن يعانون من اعتلالات كلوية أو كبدية كبيرة.
- المجرعة والاستخدام:

- فرط الألدوستيرونية الأولى:

الاختبار الطويل: يستخدم سبironولاكتون بجرعة يومية قدرها 400 ملغ من ثلاث لأربع أسابيع.

الاختبار القصير: يستخدم سبironولاكتون بجرعة يومية قدرها 400 ملغ لأربعة أيام.

- بعد تشخيص فرط الألدوستيرونية: من الممكن أن يستخدم سبironولاكتون بجرعات 100 ل 400 ملغ يومياً عند التحضير للجراحة، أما في حال المرضى الذين يتم

اعتبارهم غير ملائمين للجراحة فمن الممكن أن يتم استخدام سبironولاكتون في المعالجة المحافظة طويلة الأمد وألأخفض جرعة فعالة يتم تحديدها بشكل فردي لكل مريض.

- الوذمة عند البالغين (فشل القلب الاحتقاني، التشمع الكبدي، أو المتلازمة الكلائية): تكون الجرعة اليومية البدئية من 100 ملغ من سبironولاكتون مستخدمة إما بشكل

كجرعة إفرادية أو مقسمة لجرعات كما يوصى، ولكن من الممكن أن تتراوح الجرعة من 25 ل 200 ملغ يومياً.

- ارتفاع ضغط الدم الأساسي: للبالغين، تكون الجرعة البدئية اليومية الموصى بها هي من 50 إلى 100 ملغ من سبironولاكتون لمستخدم إما بشكل جرعة إفرادية أو مقسمة

لجرعات.

- انخفاض بوتاسيوم الدم: يعد سبironولاكتون مفید بجرعات تتراوح من 25 ملغ ل 100 ملغ في معالجة الادار الذي يسبب انخفاض في بوتاسيوم الدم.

- فشل القلب الشديد المرتبط بمعالجة قياسية: يجب أن تبدأ المعالجة بجرعة 25 ملغ من سبironولاكتون مرة واحدة يومياً إذا كانت نسبة البوتاسيوم في المصل هي  $\geq 5$  مل

مكافئ/ليتر ونسبة الكرياتينين في مصل المريض هي  $\geq 2.5$  ملخ/دل. المرضى الذين يستطيعون تحمل جرعة 25 ملغ مرة واحدة يومياً يكون من الممكن أن يتم رفع الجرعة

عندهم ل 50 ملغ مرة واحدة يومياً. والمريض الذين لا يستطيعون تحمل جرعة 25 ملغ مرة واحدة يومياً يمكن أن يتم إنقاص الجرعة عندهم ل 25 ملغ مرة كل يومين.

**فرط الجرعة:**

من الممكن بيان فرط الجرعة الحاد من خلال: النعاس، التشوش الذهني، الطفح البقعي الحطاطي أو الطفح الحماموي، الغثيان، الإقياء، الدوخة أو الاصهال.

المعالجة: التحرير على القيء أو إفراغ المعدة عبر الغسل. وتكون المعالجة داعمة لحفظ على التمييم، توازن الكهارل، والوظائف الحيوية.

**شروط الحفظ:**

يحفظ في درجة حرارة دون 25° م.

**التعينة:**

سبيرالاك 25: علبة كرتونية تحتوي 20 مضغوطة ملبوسة بالفيلم.

سبيرالاك 50: علبة كرتونية تحتوي 10 مضغوطة ملبوسة بالفيلم.

سبيرالاك 100: علبة كرتونية تحتوي 10 مضغوطة ملبوسة بالفيلم.

**Composition:** Each SPIRALAC 25 coated tablet contains 25 mg Spironolactone.

Each SPIRALAC 50 coated tablet contains 50 mg Spironolactone.

Each SPIRALAC 100 coated tablet contains 100 mg Spironolactone.

**Excipients:** Starch, magnesium stearate, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, polyethylene glycol, titanium dioxide.

**Mechanism of Action:**

Spironolactone is a specific antagonist of aldosterone, acting primarily through competitive binding of receptors at the aldosterone-dependent sodium-potassium exchange site in the distal convoluted renal tubule. spironolactone causes increased amounts of sodium and water to be excreted, while potassium is retained. ALDACTONE acts both as a diuretic and as an antihypertensive drug

**Pharmacokinetics:**

-spironolactone is rapidly and extensively metabolized

-Mean Peak Serum Concentration :80 ng/mL at 2.6 hr , Half-Life: Approximately 1.4 hr

-Spironolactone and its metabolites are more than 90% bound to plasma proteins. The metabolites are excreted primarily in the urine and secondarily in bile.

-Food increased the bioavailability of unmetabolized spironolactone by almost 100%.

**INDICATIONS:**

Spironolactone is indicated in the management of:

-Primary hyperaldosteronism for: Establishing the diagnosis of primary hyperaldosteronism –Short term preoperative treatment of patients with primary hyperaldosteronism.

-Long term maintenance therapy for patients with discrete aldosterone-producing adrenal adenomas -Long-term maintenance therapy for patients with bilateral micro or macronodular adrenal hyperplasia (idiopathic hyperaldosteronism).

-Edematous conditions for patients with: Congestive heart failure :spironolactone is also indicated for patients with congestive heart failure taking digitalis -Cirrhosis of the liver accompanied by edema and/or ascites-Nephrotic syndrome

-Essential Hypertension

-Hypokalemia :spironolactone is also indicated for the prophylaxis of hypokalemia in patients taking digitalis

-Severe Heart Failure

-Usage In Pregnancy :spironolactone is indicated in pregnancy when edema is due to pathologic causes.

**CONTRAINDICATIONS:**

Spironolactone is contraindicated for patients with anuria, acute renal insufficiency, significant impairment of renal excretory function, hyperkalemia, Addison's disease, and with concomitant use of eplerenone.

**SIDE EFFECTS:**

Gastric bleeding, ulceration, gastritis, diarrhea and cramping, nausea, vomiting,Gynecomastia, inability to achieve or maintain erection, irregular menses or amenorrhea, postmenopausal bleeding, breast pain. Carcinoma of the breast ,Leukopenia (including agranulocytosis), thrombocytopenia,Fever, urticaria, maculopapular or erythematous cutaneous eruptions, anaphylactic reactions, vasculitis,Hyperkalemia, electrolyte disturbances ,Leg cramps,Lethargy, mental confusion, ataxia, dizziness, headache, drowsiness,cholestatic/hepatocellular toxicity,Renal dysfunction (including renal failure),Stevens-Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), alopecia, pruritis.

**DRUG INTERACTIONS:**

ACE inhibitors: Concomitant administration of ACE inhibitors with potassium-sparing diuretics has been associated with severe hyperkalemia.

Angiotensin II antagonists, aldosterone blockers, heparin, low molecular weight heparin, and other drugs known to cause hyperkalemia: Concomitant administration may lead to severe hyperkalemia.

Alcohol, barbiturates, or narcotics: Potentiation of orthostatic hypotension may occur.

Corticosteroids, ACTH: Intensified electrolyte depletion, particularly hypokalemia, may occur.

Pressor amines (e.g., norepinephrine): spironolactone reduces the vascular responsiveness to norepinephrine. Therefore, caution should be exercised in the management of patients subjected to regional or general anesthesia while they are being treated with spironolactone.

Skeletal muscle relaxants, nondepolarizing (e.g., tubocurarine): Possible increased responsiveness to the muscle relaxant may result.

Lithium: Diuretic agents reduce the renal clearance of lithium and add a high risk of lithium toxicity.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): administration of an NSAID can reduce the diuretic, natriuretic, and antihypertensive effect of loop, potassium-sparing, and thiazide diuretics. Combination of NSAIDs, e.g., indomethacin, with potassium-sparing diuretics has been associated with severe hyperkalemia.

Digoxin: spironolactone has been shown to increase the half-life of digoxin. This may result in increased serum digoxin levels and subsequent digitalis toxicity.

Cholestyramine: Hyperkalemic metabolic acidosis has been reported in patients given spironolactone concurrently with cholestyramine.

## **WARNINGS:**

-Potassium Supplementation: Excessive potassium intake may cause hyperkalemia in patients receiving spironolactone

-Concomitant administration of spironolactone with the following drugs or potassium sources may lead to severe hyperkalemia:

- other potassium-sparing diuretics
- ACE inhibitors
- angiotensin II antagonists
- aldosterone blockers
- non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), e.g., indomethacin
- heparin and low molecular weight heparin
- other drugs or conditions known to cause hyperkalemia
- potassium supplements
- diet rich in potassium
- salt substitutes containing potassium

-spironolactone should not be administered concurrently with other potassium-sparing diuretics.

-spironolactone should be used with caution in patients with impaired hepatic function because minor alterations of fluid and electrolyte balance may precipitate hepatic coma.

-Lithium generally should not be given with diuretics

## **PRECAUTIONS:**

### General:

-All patients receiving diuretic therapy should be observed for evidence of fluid or electrolyte imbalance, e.g., hypomagnesemia, hyponatremia, hypochloremic alkalosis, and hyperkalemia.

-Warning signs or symptoms of fluid and electrolyte imbalance, irrespective of cause, include dryness of the mouth, thirst, weakness, lethargy, drowsiness, restlessness, muscle pains or cramps, muscular fatigue, hypotension, oliguria, tachycardia, and gastrointestinal disturbances such as nausea and vomiting. Hyperkalemia may occur in patients with impaired renal function or excessive potassium intake and can cause cardiac irregularities, which may be fatal.

-hyperkalemia (warning signs include paresthesia, muscle weakness, fatigue, flaccid paralysis of the extremities, bradycardia, and shock). If hyperkalemia is present, spironolactone should be discontinued immediately

-Reversible hyperchloremic metabolic acidosis, usually in association with hyperkalemia, has been reported to occur in some patients with decompensated hepatic cirrhosis, even in the presence of normal renal function.

-hyponatremia, manifested by dryness of the mouth, thirst, lethargy, and drowsiness and hyponatremia may occur in edematous patients in hot weather; appropriate therapy is water restriction rather than administration of sodium

-spironolactone therapy may cause a transient elevation of BUN, especially in patients with pre-existing renal impairment. Spironolactone may cause mild acidosis

-Gynecomastia may develop in association with the use of spironolactone

-Somnolence and dizziness have been reported to occur in some patients. Caution is advised when driving or operating machinery.

Pregnancy: Category C :the use of spironolactone in pregnant women requires that the anticipated benefit be weighed against the possible hazards to the fetus.

Nursing Mothers: a decision should be made whether to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother ,if use of the drug is essential, an alternative method of infant feeding should be instituted.

#### **Laboratory Tests:**

Periodic determination of serum electrolytes to detect possible electrolyte imbalance should be done at appropriate intervals, particularly in the elderly and those with significant renal or hepatic impairments.

#### **DOSAGE AND ADMINISTRATION:**

##### -Primary Hyperaldosteronism

Long Test :spironolactone is administered at a daily dosage of 400 mg for three to four weeks

Short Test :spironolactone is administered at a daily dosage of 400 mg for four days

-After the diagnosis of hyperaldosteronism :spironolactone may be administered in doses of 100 to 400 mg daily in preparation for surgery. For patients who are considered unsuitable for surgery, spironolactone may be employed for long-term maintenance therapy at the lowest effective dosage determined for the individual patient.

-Edema In Adults (Congestive Heart Failure, Hepatic Cirrhosis, Or Nephrotic Syndrome):An initial daily dosage of 100 mg of spironolactone administered in either single or divided doses is recommended, but may range from 25 to 200 mg daily.

-Essential Hypertension :For adults, an initial daily dosage of 50 to 100 mg of spironolactone administered in either single or divided doses is recommended.

-Hypokalemia spironolactone in a dosage ranging from 25 mg to 100 mg daily is useful in treating a diuretic-induced hypokalemia.

-Severe Heart Failure In Conjunction With Standard Therapy: Treatment should be initiated with spironolactone 25 mg once daily if the patient's serum potassium is  $\leq$  5 mEq/L and the patient's serum creatinine is  $\leq$  2.5 mg/dL. Patients who tolerate 25 mg once daily may have their dosage increased to 50 mg once daily. Patients who do not tolerate 25 mg once daily may have their dosage reduced to 25 mg every other day.

#### **OVERDOSE:**

Acute over-dosage of spironolactone may be manifested by drowsiness, mental confusion, maculopapular or erythematous rash, nausea, vomiting, dizziness, or diarrhea.

Treatment: Induce vomiting or evacuate the stomach by lavage. Treatment is supportive to maintain hydration, electrolyte balance, and vital functions.

#### **Storage Condition:**

Store at temperature below 25°c.

#### **Packaging:**

Spiralac 25: Carton box containing 20 F.Ctd.Tablets.

Spiralac 50: Carton box containing 10 F.Ctd.Tablets.

Spiralac 100: Carton box containing 10 F.Ctd.Tablets.