

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Нолаксен, 25мг/25 мг, қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Спиринолактон, гидрохлортиазид

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

Белсенді заттар: спинолактон 25 мг, гидрохлортиазид 25 мг.

Қосымша заттар: лактоза 40 мг,

қабық құрамы: сансет сары лагы (Е 110) 0.588 мг, пропиленгликоль 0.653 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Қабықпен қапталған таблеткалар.

Қызыл сары түсті қабықпен қапталған, екі жақ беті дөңес, бір жақ бетінде «NOLX» өрнегі бар және басқа жақ беті тегіс дөңгелек таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

- *генезі әртүрлі ісіну синдромы:*

- жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігінде (басқа дәрілік заттармен емдеуге ішінара ғана жауап беретін немесе оларға жағымсыздық дамиды пациенттерде ісінуді және организмдегі натрийдің шамадан тыс мөлшерін жою үшін; жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі бар пациенттерде диуретиктердің әсерінен туындаған гипокалиемианы жою үшін басқа дәрілік заттарды пайдалану мақсатқа сай емес болған кезде; жүрек гликозидтерін қабылдап жүрген, жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде, басқа дәрілік заттардың тиімділігі жеткіліксіз немесе оларды қолдану мақсатқа сай емес болған кезде);

- ісінумен және/немесе асцитпен қатар жүретін бауыр циррозында (осы жағдайда қан плазмасындағы альдостерон деңгейі едәуір жоғарылауы мүмкін; Нолаксенмен демеуші еммен қатар пациенттерге төсектік режим және сұйықтық пен натрийді пайдалануды шектеу көрсетілген);

- нефроздық синдромда (глюкокортикоидтармен немесе басқа диуретиктермен емдеуге жауап бермейтін, нефроздық синдромы бар пациенттерде). Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімі негізгі патологиялық үдеріске ықпалын тигізбейді.

- *артериялық (эссенциальді) гипертензияда* (эссенциальді гипертензиясы бар пациенттерде басқа дәрілік заттарды пайдаланудың тиімділігі жеткіліксіз немесе оларды пайдалану мақсатқа сай емес болған кезде); гипертензиясы бар пациенттерде диуретиктердің әсерінен туындаған гипокалиемианы жою үшін, басқа дәрілік заттарды қолдану мақсатқа сай емес болған кезде.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Тамақ ішу Нолаксеннің құрамына кіретін спинолактонның және гидрохлортиазидтің фармакокинетикалық параметрлеріне елеулі ықпалын тигізеді, осыған байланысты препараттың дозалау режимін түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Пациенттер үшін Нолаксеннің оңтайлы дозасын анықтау мақсатында оның компоненттерінің әрқайсысының тиімді дозасы жекелей анықталуы тиіс.

Дәрілік препараттың тиімділігіне баға беру үшін оларды ең кемінде екі апта бойы қабылдау керек.

Ісіну синдромы (жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігінде, бауыр циррозында немесе нефроздық синдромда): бір реттік немесе бірнеше қабылдауға тәулігіне 2-4

таблеткадан тағайындалады; тәуліктік дозасы пациенттің жағдайына қарай 2-ден 8 таблеткаға дейін өзгеруі мүмкін.

Артериялық (эссенциальді) гипертензия: бір реттік немесе бірнеше қабылдауға тәулігіне 2-4 таблеткадан тағайындалады; тәуліктік дозасы пациенттің жағдайына қарай 2-ден 8 таблеткаға дейін өзгеруі мүмкін.

Спиринолактонның және гидрохлортиазидтің біріктірілімі гипертензияға қарсы басқа дәрілердің әсерін күшейтуге қабілетті болғандықтан, олардың дозасын емдеу сызбасына Нолаксенді енгізгенде төмендеткен жөн, атап айтқанда ганглиоблокаторлардың дозасы кем дегенде 50%-ға төмендетілуі тиіс.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- спиронолактонға, тиазидті туындыларға немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- сульфонамид туындыларына аллергиялық реакциялар
- анурия
- жедел гломерулонефрит
- Аддисон ауруы
- бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылулары (шумақтық сүзілу жылдамдығы (ШСЖ) <30 мл/мин/1,73 м²)
- гиперкалиемия
- гиперкальциемия
- ауыр гипонатриемия
- жүктілік кезеңі
- лактация кезеңі
- эплеренонмен бірге қолдану
- гепаринмен, төмен молекулалы гепариндермен бірге қолдану
- бауырдың ауыр немесе үдемелі аурулары
- симптоматикалық гиперурикемия (подагра)
- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге (таблетка қабығының құрамында балалар үшін тыйым салынған бояғыш заттардың болуымен байланысты).

Маңызды ескертулер және сақтық шаралары

Белгіленген дозалардағы дәрілік заттардың біріктірілімінен тұратын препараттар аурудың бастапқы емі ретінде көрсетілмеген. Пациенттер үшін дәрілік препараттың құрамына кіретін компоненттердің әрқайсысының тиімді дозалары жеке анықталуы тиіс. Егер осы жекелей анықталған тиімді дозалар компоненттердің белгілі дозаларынан сәйкес келсе, онда пациент үшін біріктірілген дәрілік заттарды қолдану қолайлырақ болуы мүмкін. Демеуші ем кезінде біріктірілім компоненттерінің қандай да болсын бірінің дозасын өзгерту қажет болған жағдайда дәрілік заттарды бөлек қабылдауға көшу ұсынылады.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Белгіленген дозалардағы дәрілік заттардың біріктірілімінен тұратын препараттар аурудың бастапқы емі ретінде қолданылмайды. Пациенттер үшін дәрілік препараттың құрамына кіретін компоненттердің әрқайсысының тиімді дозалары жекелей анықталуы тиіс. Егер осы жекелей анықталған тиімді дозалар компоненттердің белгіленген дозасына сәйкес келсе, онда біріктірілген дәрілік затты қолдану пациент үшін қолайлырақ болуы мүмкін. Демеуші ем кезінде біріктірілім компоненттерінің қандай да болсын бірінің дозасын өзгерту қажет болған жағдайда дәрілік заттарды бөлек қабылдауға көшу ұсынылады.

Құрамында калий, тұз алмастырғыштары бар тағамдарды, құрамында калий мөлшері жоғары тамақ өнімдерін (мысалы, банан, қара өрік, мейіз және апельсин шырыны) пайдалануға жол бермеу қажет.

Дәрігердің құрамында тұздар немесе натрий мөлшері төмен диетаға қатысты және күнделікті дене жүктемелерінің бағдарламаларына қатысты нұсқауларын орындау керек.

Жалпы нұсқаулар

Препаратты тек «көрсетілімдері» бойынша ғана қолдану

Нолаксенді «Қолданылуы» бөлімінде сипатталған жағдайларда ғана пайдалану қажет.

Калийді пайдалану

Гиперкалиемияның даму қаупінің мүмкін болуына байланысты Нолаксенмен бірге құрамында калий мөлшері жоғары өнімдерді қолдану, құрамында калий бар препараттарды және калий сақтаушы диуретиктер тобының басқа да дәрілік заттарын бірге пайдалану ұсынылмайды.

Ұйқышылдық және бас айналу

Кейбір пациенттерде ұйқышылдық және бас айналу жағдайлары тіркелді, олар кейде құлап қалуларға және сынуларға әкелді. Пациент тарапынан препаратпен бастапқы емге жауап анықталмайынша, автокөлікті жүргізгенде немесе механизмдерді басқарғанда сақтық таныту ұсынылады. *Канцерогенез және мутагенез*

Канцерогенділік

Егеуқұйрықтарда созылмалы уыттылықты зерттеуге арналған экспериментальді зерттеулерде спиронолактонның канцероген болып табылатындығы анықталды. Постмаркетингтік зерттеулерде спиронолактонды тиазидтік диуретиктермен біріктіріп қолданғанда сүт бездері обырының және басқа да жаңа түзілімдердің (ішекте, ұйқы безінде және т.б.) жағдайлары тіркелді.

Терінің меланомалы емес обыры (NMSC)

Кейбір эпидемиологиялық зерттеулерде гидрохлортиазидті қолданудан кейін терінің меланомалы емес обырының (базальді-жасушалық карцинома (BCC) және жалпақ жасушалы обыр (SCC)) туындау қаупі жоғарылағанына қатысты мәлімдемелер бар. Мұндайда қауіп дәрежесі гидрохлортиазидтің жиынтық дозасының артуымен бірге жоғарылайды. Гидрохлортиазидтің фотосенсибилизациялайтын әсері терінің меланомалы емес обырының ықтимал туындау себебінен болуы мүмкін.

Гидрохлортиазидті қабылдап жүрген пациенттер терінің меланомалы емес обыры дамуының потенциалды қаупінен хабардар болуы тиіс. Оларға жаңа түзілімдердің пайда болуы немесе бұрыннан барларындағы өзгерістер тұрғысында терінің сыртын ұдайы тексеріп отыруға және тері жабындарындағы күдікті зақымданулар туралы дер кезінде хабарлап отыруға кеңес беру қажет. Сондай-ақ пациенттерге теріге күн сәулесінің әсерін шектеуге, жасанды қыздырыну техникалық құралдарды қолдануға жол бермеуге, сондай-ақ күн сәулесінің немесе УК-сәулеленудің әсері кезінде тері обырының даму қаупін төмендету үшін қолдану өрісі - SPF 30 немесе одан жоғары қорғаныш заттарды (мысалы, жергілікті қолдануға күннен қорғайтын заттар (кремдер, лосьондар және т.б.), киім-кешектер, бас киімдер) пайдалануға кеңес беру керек.

Терінің меланомалы емес обырының (мысалы, ақшыл тері, анамнезде тері обырының болуы, жақын туыстарындағы тері обыры, ағымдағы иммуносупрессиялық ем және т.б.) туындау қаупі жоғары пациенттерде гидрохлортиазидке баламалы болып табылатын дәрілік заттарды қолдану туралы мәселені қарастырған жөн.

Эндокриндік жүйе және зат алмасулар

Гинекомастия

Дәрігерлер спиронолактонды қолданған кезде гинекомастия туындауы мүмкін екендігінен хабардар болуы тиіс. Гинекомастияның дамуы спиронолактонның дозасына және емдеу ұзақтығына тікелей байланысты, ол, әдеттегідей, препарат қабылдауды тоқтатқан кезде қайтымды болып табылады. Гинекомастия туындаған жағдайда

спиронолактон қабылдауды тоқтату керек. Сирек жағдайларда сүт бездері көлемінің тұрақты түрде ұлғайғаны байқалуы мүмкін.

Гиперхлоремиялық метаболизмдік ацидоз

Декомпенсацияланған бауыр циррозы бар кейбір пациенттерде, тіпті бүйрек функциясы қалыпты болғанның өзінде, гиперхлоремиялық метаболизмдік ацидоз жағдайлары білінді, олар да гиперкалиемиямен қатар жүрді. Бауыр функциясының жедел бұзылулары бар пациенттерді емдегенде сақтық таныту қажет, өйткені диуретиктермен қарқынды емдеу бауыр энцефалопатиясының дамуына әкелуі мүмкін.

Ацидоз және бүйрек функциясы

Спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қолданған кезде ацидоздың сирек жағдайлары білінді.

Гипохлоремиялық алкалоз

Гипохлоремиялық алкалоз жиі туындамайды және сирек жағдайларда ауыр сипатта болады. Тамақта натрийді пайдалануды жөнсіз қатаң шектеу оны емдеуді күрделендіруі мүмкін. Хлор иондарының тапшылығы аммоний хлоридін тағайындаған кезде толықтырылуы мүмкін (бүйрек немесе бауыр аурулары жағдайларын қоспағанда), мұндайда тамаққа натрий хлоридін тәуліктік қажеттілікке сәйкес мөлшерде пайдаланып, гипохлоремияның елеулі дәрежеде дамуына жол бермеуге болады.

Қан жүйесі

Электролиттік теңгерім

Диурездік әсері бар спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдап жүрген пациенттер су және электролиттер теңгерімі бұзылуларының, мысалы, гиперкалиемияның, гипохлоремиялық алкалоздың, гипонатриемияның және қан мочевины азоты деңгейі жоғарылауының ықтимал қаупіне баға беру мақсатында қатаң бақылауда болуы тиіс; әсіресе бұл егде жастағы пациенттерге және бүйрек немесе бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерге қатысты.

Гиперкалиемия

Калийді шамадан тыс пайдаланғанда спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдап жүрген пациенттерде гиперкалиемия туындауы мүмкін. Ол жүрек жұмысының бұзылуларымен қатар жүруі, кейбір жағдайларда өліммен аяқталуы мүмкін. Гиперкалиемия әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде, егде жастағы пациенттерде немесе қант диабетінен зардап шегіп жүрген пациенттерде калийді шамадан тыс пайдаланбағанның өзінде туындауы мүмкін. Осы себепті, әдеттегідей, Нолаксенмен емделу кезінде құрамында калий бар препараттарды қабылдау ұсынылмайды. Нолаксенді калий сақтаушы басқа препараттармен бір мезгілде қабылдамаған жөн. Спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін ангиотензин-өзгертуші фермент тежегіштерімен (АӨФТ), қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен (КҚСД), ангиотензин II антагонистерімен және альдостеронның басқа да антагонистерімен бірге қолдану, тіпті тиазидтік диуретикті пайдаланған жағдайда да, ауыр гиперкалиемияның дамуымен қатар жүреді.

Спиронолактонды гепаринмен, төмен молекулалы гепариндермен немесе басқа дәрілік препараттармен бірге қолдану немесе гиперкалиемияның дамуына мүмкіндік беретін әртүрлі жағдайларда ауыр гиперкалиемиямен қатар жүруі мүмкін.

Жүрек функциясының орташа айқын немесе ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердегі гиперкалиемия

Гиперкалиемия өліммен аяқталуға әкелетін болғандықтан, спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдап жүрген, жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан плазмасындағы калий деңгейін бақылау өте маңызды. Нолаксенді калий сақтаушы диуретиктермен бірге пайдалануға жол бермеу қажет. Қан плазмасындағы калий концентрациясы 3,5 мЭкв/л-ден көбірек болатын пациенттер құрамында калий бар тағамдарды қабылдауға жол бермеуі керек. Қан плазмасында креатинин концентрациясы 2,5 мг/дл-ден көбірек пациенттерде және қан плазмасындағы

креатинин деңгейі бұның алдында қысқа уақыт аралығы ішінде 25%-дан көбірекке артқан пациенттерде спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қолдану туралы ешқандай ақпарат жоқ. Емдеуді бастағаннан кейін бір апта ішінде немесе спиронолактон дозасын арттырғаннан кейін, әрі қарай алғашқы үш ай ішінде ай сайын, содан кейін бір жыл ішінде үш айда бір рет, одан әрі әрбір 6 ай сайын қан плазмасындағы калий концентрациясын бақылап отыру ұсынылады. Калий концентрациясы 5 мЭкв/л-ден көбірек немесе креатинин концентрациясы 4 мг/дл-ден көбірек болғанда спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімімен емдеуді тоқтату немесе үзіліс жасау керек.

Қант диабеті бар пациенттердегі гиперкалиемия

Нолаксенмен емдеуді қант диабеті бар пациенттерде сақтықпен жүргізу қажет, өйткені оларда гиперкалиемияның даму қаупі жоғары. Пациенттерде дәрілік препаратты қолданар алдында бүйрек функциясына және қан плазмасындағы калий концентрациясына мониторинг жүргізу керек, осы көрсеткіштерді бірнеше күннен кейін, ал кейіннен қауіп тобындағы пациенттерде, әсіресе егде жастағыларда бірнеше аптадан соң бақылап отыру қажет. Қан плазмасындағы калий және креатинин деңгейлеріне мониторингті емдеуді бастағаннан кейін немесе спиронолактон дозасын арттырғаннан кейін бір апта ішінде, алғашқы үш ай ішінде ай сайын, содан кейін бір жыл ішінде әрбір үш ай сайын, одан әрі әрбір 6 ай сайын жүргізу ұсынылады.

Гиперкалиемияны глюкозаның 20-50% ерітіндісін және 1 г глюкозаға 0,25-0,5 бірлік есебінен келетін инсулин ерітіндісін вена ішіне тез енгізу жолымен дер кезінде түзету керек. Бұл қажет кезінде қайталауға болатын уақытша шара. Спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдауды тоқтату және калий пайдалануды шектеу (диетаны қоса) керек.

Гипокалиемия

Спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін пайдаланған кезде, бауырдың ауыр циррозы бар пациенттерде немесе препаратты ілмектік диуретиктермен, глюкокортикоидтармен немесе адреналкортикотроптық гормонмен (АКТГ) бір мезгілде тағайындағанда, әсіресе жеделдетілген диурез салдарынан гипокалиемия дамуы мүмкін. Нолаксенді, тиазидтік диуретиктер арқылы гипокалиемияның даму қаупін арттыруға қабілетті басқа дәрілік заттармен (мысалы, аминогликозидтік антибиотиктермен, цисплатинмен, фоскарнетпен және амфотерицинмен В) бірге қолданғанда қан плазмасындағы калий концентрациясын бақылау керек.

Жүрек гликозидтерімен емдеген кезде гипокалиемия аясында метаболизмдік әсерлері күшеюі мүмкін, әсіресе бұл миокардтың белсенділік ықпалына қатысты. Гипокалиемия дамыған кезде спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдауды тоқтату және емдеудің келесі сызбасының біреуін қолдану мүмкіндігін қарастыру керек:

1. қажетіне қарай, құрамында калий бар препараттарды пайдалана отырып, тек гидрохлортиазидті ғана тағайындау;
2. тек спиронолактонды ғана тағайындау.

Гипонатриемия

Нолаксенді қолданған кезде организмде натрий деңгейінің төмендегені байқалатын пациенттерге электролиттік дисбаланс белгілерінің бар-жоқтығы тұрғысында мұқият мониторинг жүргізу керек.

Спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін басқа диуретиктермен бір мезгілде қолданғанда гипонатриемия туындауы немесе күшеюі мүмкін, ол ауыз ішінің құрғауымен, шөлдеумен, әлсіздікпен және ұйқышылдықпен көрініс береді.

Спиронолактонды гидрохлортиазидпен бірге қолданғанда сананың шатасуымен қатар жүретін нағыз гипонатриемия синдромы дамуы мүмкін, осыған ұқсас жағдай бауыр комасында да байқалады.

Бұл синдромды жалған гипонатриемиядан айыра білу керек, ол ең алдымен организмде сұйықтықтың іркілуімен қатар жүреді. Нағыз гипонатриемия синдромында

диуретиктерді пайдалануды тоқтату және құрамында натрий бар препараттарды тағайындау қажет болады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Нолаксенді бауыр функциясының әлсіз немесе орташа айқын бұзылулары бар пациенттерге сақтықпен қолдану керек, өйткені тіпті электролиттік теңгерімнің аздаған өзгерулері бауыр комасының дамуын өршітуі мүмкін. Бауыр циррозында ісінулерді/асцитті емдегенде Нолаксеннің үлкен дозаларын пайдалану қажет болған кезде, сусызданудың алдын алу мақсатында препараттың дозасын ең жоғары диурездік әсерге қол жеткізген сәтке дейін төмендету ұсынылады. Сананың шатасу белгілері дамыған кезде препарат қабылдауды уақытша тоқтату керек.

Жүйке жүйесі

Литий препараттарын, әдеттегідей, диуретиктермен бірге қолдану ұсынылмайды. Тиазидтік диуретиктер литийдің бүйректік клиренсін төмендетеді және оның уытты әсерлерінің дамуын арттырады. Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің, кейде өліммен аяқталатын жағдайлары білінді. Литий препараттарының дозасын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Көру мүшесі

Хориоидалды жалқық, жедел миопия және салдарлық жабықбұрышты глаукома

Гидрохлортиазидтің өз құрылымында сульфонамидтік топ бар және идиосинкразиялық реакцияны туындатуы мүмкін, соның нәтижесінде көру өрісінің бұзылуымен хориоидалды жалқық, транзиторлық миопия және жедел жабықбұрышты глаукома дамиды. Симптомдар әдетте емдеуді бастағаннан кейін бірнеше сағат немесе апта ішінде туындайды, көру жітілігінің төмендеуінің жедел басталуымен және көздің ауыруын қамтиды. Тиісінше емделмесе, жабықбұрышты глаукома көрудің қайтымды емес жоғалуына әкелуі мүмкін.

Бастапқыда гидрохлортиазидті қабылдауды мүмкін болғанынша тезірек тоқтату керек. Егер ақырында көзішілік қысым төмендемесе, тиісті дәрілік препараттармен қарқынды емдеу немесе шұғыл хирургиялық ем қажет болуы мүмкін. Жедел жабықбұрышты глаукоманың даму қаупінің факторлары анамнезіндегі сульфонамидтік препараттарға немесе пенициллин қатарының препараттарына аллергиялық реакциялар болуы мүмкін.

Бүйрек және несеп шығару жолдары

Тиазидтік диуретиктерді бүйрек аурулары бар пациенттерге сақтықпен қолдану керек. Мұндай пациенттерде олар азотемияның дамуын өршітуі мүмкін. Дәрілік заттың жиынтық әсер етуінің әсерлері бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дамуы мүмкін.

Жыныстық және ұрпақ өрбіту функциясы

Спиринолактон тышқандарға жүргізілген эксперименттерде ұрғашы дарақтарда фертильділікті төмендетті және егеуқұйрықтарға жүргізілген эксперименттерде ұрғашы дарақтарда эстральді циклдің ұзақтығын арттырды.

Тері және теріасты тіндері

Фотосенсибилизация

Тиазидтік диуретиктерді қолданғанда фотосенсибилизация дамитыны анықталды. Фотосенсибилизация туындағанда құрамында гидрохлортиазид бар препараттармен емдеуді тоқтату керек.

Басқа әсерлері

Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдаған кезде ортостатикалық гипотензия туындауы мүмкін, ол алкогольді, барбитураттарды және есірткілік заттарды қабылдау аясында күшеюі мүмкін.

Тиазидтік диуретиктермен ұзақ ем қабылдаған кейбір пациенттерде қалқанша маңы бездерінде патологиялық өзгерулер салдарынан гиперкальциемия және гипофосфатемия жағдайлары білінді.

Тиазидтік диуретиктерді қоса, сульфонамидтік туындыларды қолдану аясында жүйелік қызыл жегісі бар пациенттерде ауру симптомдарының өршуі және үдеуі туралы мәлімдемелер бар.

Тиазидтік диуретиктер қан плазмасында несеп қышқылының концентрациясын арттыруы мүмкін. Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін гиперурикемиясы немесе анамнезінде подаграсы бар пациенттерге пайдаланғанда сақтық таныту қажет, өйткені тиазидтік диуретиктер подагра ұстамаларының дамуын өршітуі мүмкін. Подаграға қарсы дәрілердің дозаларын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Қант диабеті бар және диабет алдындағы жағдайдағы пациенттерде тиазидтік диуретиктер қан плазмасында глюкоза концентрациясын арттыруы мүмкін. Инсулиннің немесе гипогликемиялық заттардың дозаларын түзету қажеттілігі орын алуы мүмкін.

Қосымша заттар

Нолаксеннің құрамында лактоза бар, сондықтан фруктозаның, галактозаның және т.б. жақпаушылығымен, мысалы, лактаза жеткіліксіздігімен немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясымен сипатталатын сирек тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттер осы дәрілік препаратты қабылдамаулары керек.

Нолаксеннің құрамында сансет сары лак бояғышы бар, ол аллергиялық реакцияларды туындатуы мүмкін.

Нолаксеннің бір таблеткасында 0,653 мг пропиленгликоль бар.

Зертханалық және аспаптық зерттеулер

Жалпы нұсқаулар

Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін қолдану, әсіресе емнің басында азотемия бар болғанда, қан мочевиначасы азоты деңгейінің транзиторлық жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін. Бұл құбылыс, негізінен дәрілік заттар біріктірілімінің бүйректік уыттылық көріністеріне қарағанда, шоғырланған феноменге көбірек жатады, өйткені қандағы мочевина азотының көрсеткіштері оны тоқтатқаннан кейін қалыпты мәндерінің шегіне оралады. Қандағы мочевина азоты деңгейлерінің үдемелі жоғарылауы бүйрек функциясының бұзылуларын емдеуді бастағанға дейін бар екендігін көрсетуі мүмкін.

Оқулық деректерінде спиринолактонның немесе оның метаболиттерінің қан плазмасында дигоксин мөлшерін анықтаған кездегі радиоиммундық талдау нәтижелеріне ықтимал әсерінің бірнеше жағдайлары туралы мәліметтер бар. Алайда осы ықпал етудің дәрежесі де, потенциалды клиникалық маңыздылығы да (осы талдау үшін спецификалық болуы мүмкін) толық анықталған жоқ.

Спиринолактон қабылдауды, қан плазмасындағы кортизол концентрациясы анықталғанға дейін, егер ол Маттингли (Mattingli) әдісімен, яғни флуорометриялық талдау әдісімен жүргізілетін болса, ең кемінде, төрт күн бұрын, дұрысы жеті күн бұрын тоқтату керек. Ақуыздардың бәсекелес байланысуы әдісін немесе радиоиммундық талдау әдісін пайдаланғанда зерттеу нәтижелеріне спиринолактонның ешқандай ықпалы табылған жоқ.

Тиазидтік диуретиктер қан плазмасында йодтың ақуыздармен байланысу фракциясын қалқанша без функциясы бұзылуларының маңызды белгілерінсіз төмендетуі мүмкін.

Тиазидтік диуретиктерді қолданғанда қан плазмасында холестерин және триглицеридтер концентрацияларының жоғарылауы байқалуы мүмкін.

Бүйрекүсті веналарын катетеризациялау және қан плазмасындағы ренин белсенділігін анықтау

Спиринолактонды қабылдауды альдостерон концентрациясын өлшеу мақсатында, сондай-ақ қан плазмасындағы ренин белсенділігін анықтау үшін бүйрекүсті веналарын катетеризациялау процедурасынан бірнеше күн бұрын тоқтату керек.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

Алкоголь, барбитураттар және есірткілік заттар

Ортостатикалық гипотензия алкогольді, барбитураттарды және есірткілік заттарды қабылдау аясында күшеюі мүмкін. Алкогольді, барбитураттарды және есірткілік заттарды, әсіресе Нолаксенмен емдеудің бастапқы кезеңінде, пайдалануға жол бермеу керек.

Амфотерицин В

Амфотерицин В тиазидтік диуретиктерді қабылдаумен жүзеге асатын гипокалиемияның даму қаупін арттырады. Нолаксенмен бірге қолданғанда қан плазмасындағы калий концентрациясын бақылау керек.

Диабетке қарсы дәрілер (мысалы, инсулин және пероральді гипогликемиялық дәрілер)

Тиазидтік диуретиктерді қабылдау қан плазмасында глюкоза концентрациясының өзгеруіне әкелуі мүмкін. Тиазидтік диуретиктерді пайдалану себепші болуы мүмкін калий концентрациясының қан плазмасындағы төмендеуі, глюкозаның шеткері тіндермен утилизациясының төмендеуіне әкеледі. Диабеті бар пациенттерде инсулиннің және пероральді гипогликемиялық препараттардың дозаларын арттыру жағына да, сонымен қатар азайту жағына да түзету қажеттілігі туындауы мүмкін. Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін глибенкламидпен бір мезгілде қолдағанда мультиформалы эритеманың даму жағдайлары білінді.

Пациенттерде жасырын өтетін қант диабеті гипергликемияның және глюкозурияның дамуымен көрініс беруі мүмкін.

Қажет болған кезде қан плазмасындағы глюкоза деңгейін бақылау, қан плазмасында оның деңгейін қалыпты мәндер шегінде сақтау үшін құрамында калий бар препараттарды пайдалану, сондай-ақ диабетке қарсы препараттардың дозасын оларды **Нолаксенмен** бір мезгілде қолданғанда бақылау керек.

Циклофосфамидті және метотрексатты қоса, ісікке қарсы препараттар

Тиазидтік диуретиктер цитоуыттық препараттардың бүйректік экскрециясын төмендетуі және олардың миелосупрессиялық әсерін күшейтуі мүмкін. Цитоуыттық препараттардың дозаларын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Нолаксенді ісікке қарсы препараттармен бірге қабылдап жүрген пациенттерде қанды жалпы талдау нәтижелеріне мұқият мониторинг қажет.

Антипирин

Спиринолактон антипириннің метаболизмін күшейтеді.

Аторвастатин + фуросемид + ацетилсалицил қышқылы

Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімімен бір мезгілде қолданғанда гепатит, панкреатит және өліммен аяқталу жағдайлары білінді.

Өт қышқылдарының секвестранттары (мысалы, колестирамин, колестипол және аммоний хлориді)

Өт қышқылдарының секвестранттары ішекте тиазидтік диуретиктермен байланысады және олардың асқазан-ішек жолындағы абсорбциясын 43-85%-ға төмендетеді. Өт қышқылдарының секвестранттарын қабылдағаннан кейін 4 сағаттан соң гидрохлортиазидті қолданғанда оның абсорбциясы 30-35%-ға төмендейді.

Спиринолактонды аммоний хлоридімен немесе колестираминмен бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде гиперкалиемиямен жиі қатар жүретін гиперхлоремиялық метаболизмдік ацидоз жағдайлары тіркелді.

Өт қышқылдарының секвестранттарын қабылдаудан 2-4 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 6 сағаттан соң тиазидтік диуретиктерді қабылдау керек. Қабылдаудың бірізділігін қатаң сақтау қажет. Қажет болған кезде тиазидтік диуретиктің дозасын арттыру, сондай-ақ артериялық қысымды бақылау керек.

Құрамында кальций және D дәрумені бар препараттар

Тиазидтік диуретиктер кальцийдің бүйректік экскрециясын төмендетеді және сүйек кемігінен кальцийдің шығарылуына мүмкіндік береді. Дозаны төмендету немесе кальций және/немесе D дәрумені препараттарын қабылдауды тоқтату қажет етілуі мүмкін.

Қан плазмасындағы, әсіресе құрамында жоғары дозалардағы кальций бар препараттарды Нолаксенмен бірге қолдағанда, кальций деңгейін бақылау керек.

Карбамазепин

Карбамазепин клиникалық тұрғыдан маңызды гипонатриемияны туындатуы мүмкін. Тиазидтік диуретиктермен бір мезгілде қабылдау гипонатриемияны күшейтуі мүмкін. Карбамазепинді Нолаксенмен бірге қолданғанда қан плазмасында натрий концентрациясын бақылау және бірге қолданған кезде сақтық таныту керек.

Глюкокортикоидтар және АКТГ

Глюкокортикоидтарды немесе АКТГ-ні спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімімен бірге тағайындағанда қан плазмасындағы әртүрлі иондардың, атап айтқанда, калий иондары деңгейлерінің төмендеуі байқалуы мүмкін. Осыған байланысты қан плазмасында калий концентрациясын бақылау және қажет болғанда бірге тағайындалатын препараттардың дозалану режимдерін түзету керек.

Дигоксин

Спиронолактон дигоксиннің жартылай шығарылу кезеңін арттыруы мүмкін екендігі анықталды. Бұл қан плазмасында дигоксин деңгейінің жоғарылауына, кейіннен оның уытты әсерлерінің дамуына әкелуі мүмкін. Дәрілік заттардың ықтимал өзара әрекеттесуінің екі механизмі бар: спиронолактон және оның метаболиттері қан плазмасында дигоксин концентрациясын анықтағанда радиоиммундық талдау нәтижелерін өзгертуге, сондай-ақ оның фармакокинетикалық параметрлерін өзгертуге қабілетті. Жоғарыда аталған үдерістер қан плазмасындағы дигоксин деңгейін анықтауға қатысты зерттеу нәтижелерінің интерпретациясын қиындатуы мүмкін.

Тиазидтік диуретиктерді қабылаудан туындаған электролиттік теңгерімнің, мысалы, гипокалиемия және гипомагниемия сияқты бұзылулары дигоксиннің уытты әсерлерінің туындау қаупін арттырады, бұл ауыр, соның ішінде өліммен аяқталатын аритмиялардың дамуымен қатар жүруі мүмкін.

Дигоксинді Нолаксенмен бірге қолданғанда препараттардың демеуші дозаларын түзету талап етілуі мүмкін. Пациенттерде дигоксиннің уытты әсерлеріне, сондай-ақ оны тиімді емес дозаларда пайдалану жағдайларына жол бермеу үшін қан плазмасындағы электролиттердің және дигоксиннің деңгейлерін мұқият бақылау қажет. Қажет болғанда құрамында калий бар препараттарды пайдалану керек.

Диуретиктер және гипертензияға қарсы дәрілер

Гидрохлортиазид гипертензияға қарсы басқа препараттардың (мысалы, гуанетидиннің, метилдопаның, бета-блокаторлардың, вазодилататорлардың, кальций өзектері блокаторларының, АӨФт, ангиотензин II антагонистерінің, рениннің тікелей тежегіштерінің) әсерлерін күшейтуі мүмкін.

Спиронолактонды АӨФт, ҚҚСД, ангиотензин II антагонистерімен және альдостерон антагонистерімен бірге қолданғанда гиперкалиемия дамуы мүмкін.

Нолаксенді гипертензияға қарсы дәрілермен бірге қолданғанда препараттардың дозаларын төмендету ұсынылады. Атап айтқанда, ганглиоблокаторлардың дозасын емдеу сызбасына спиронолактон және гидрохлортиазид біріктірілімін қосқан кезде кем дегенде 50%-ға төмендету керек.

Гиперкалиемияның дамуына мүмкіндік беретін препараттар

Спиронолактонды гиперкалиемияның дамуына мүмкіндік беретін препараттармен бір мезгілде қолдану ауыр гиперкалиемияның туындауымен қатар жүруі мүмкін.

АДЖ моторикасына ықпал ететін препараттар, яғни атропин сияқты антихолинэргиялық препараттар, және метоклопрамид, домперидон сияқты прокинетикалық препараттар

Тиазидтік диуретиктердің биожетімділігі асқазан-ішек жолы моторикасының және асқазанның босау жылдамдығының төмендеуі салдарынан антихолинэргиялық дәрілердің ықпал етуімен жоғарылауы мүмкін. Прокинетикалық препараттар, керісінше, тиазидтік диуретиктердің биожетімділігін төмендетуі мүмкін. АДЖ моторикасына ықпал

ететін препараттармен бірге қолданғанда гидрохлортиазидтің дозаларын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Эплеренон

Нолаксенді альдостерон антагонистерімен бірге қолданғанда ауыр гиперкалиемия дамуы мүмкін.

Подаграға қарсы дәрілер (аллопуринол, урикозуриялық препараттар, ксантиноксидаза тежегіштері)

Аллопуринолды және пробенецидті қабылдаған кезде тиазидтік диуретиктерді пайдаланудан қан плазмасында несеп қышқылы деңгейлерінің жоғарылау аясында подагра ұстамасы дамуы мүмкін. Гидрохлортиазидті және аллопуринолды бір мезгілде қолдану аллопуринолға аса жоғары сезімталдық реакциялардың туындау жиілігін арттыруы мүмкін. Нолаксенмен бірге қолданғанда подаграға қарсы дәрілердің дозаларын түзету қажет болуы мүмкін.

Гепарин, төмен молекулалы гепариндер

Спинолактонды гепаринмен немесе төмен молекулалы гепариндермен бір мезгілде қолдану ауыр гиперкалиемияның дамуымен қатар жүруі мүмкін.

Құрамында литий бар препараттар

Тиазидтік диуретиктер литийдің бүйректік клиренсін төмендетеді және оның уытты әсерлерінің даму қаупін арттырады. Литий препараттарын және спинолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, кейде өліммен аяқталу жағдайлары байқалды. Нолаксенді литий препараттарымен бірге пайдалану, әдеттегідей, ұсынылмайды. Егер ол емдеу үшін қажетті жағдай болып табылса, литий препараттарының дозасын 50%-ға төмендету және қан плазмасындағы литий концентрациясын мұқият бақылау керек.

Норэпинефрин

Гидрохлортиазид те, және спинолактон да норэпинефринге қантамырлардың сезімталдығын төмендетеді. Нолаксен қабылдап жүрген пациенттерде аумақтық және жалпы анестезия жүргізген кезде сақтық таныту қажет. Жоспарлы хирургиялық араласымдар жүргізген кезде оны қабылдауды тоқтату мүмкіндігін де қарастыру керек.

ҚҚСД

Ацетилсалицил қышқылы, мефенам қышқылы және индометацин сияқты ҚҚСД бүйректерде простагландиндер синтезінің тежелуі салдарынан диуретиктердің натрийурездік әсерін әлсіретуі мүмкін екендігі анықталды.

Индометациннің калий сақтаушы диуретиктермен біріктірілімін қолданған кезде гиперкалиемия дамуы мүмкін.

ҚҚСД қабылдауынан организмде натрийдің және судың іркілуі тиазидтік диуретиктердің диурездік және гипертензияға қарсы әсерін төмендетеді.

ҚҚСД қабылдаған кезде бүйректерде простагландиндер синтезінің тежелуінен бүйректің қан ағынының төмендеуі, сондай-ақ тиазидтік диуретиктерден шумақтық сүзілу жылдамдығының төмендеуі бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің дамуына себеп болуы мүмкін, мұндайда жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін аса жоғары қауіп тән.

Дегенмен, артериялық гипертензиясы бар пациенттерде ацетилсалицил қышқылының артериялық қысымға, электролиттердің және қандағы мочевина азотының деңгейлеріне, сондай-ақ қан плазмасындағы рениннің белсенділігіне қатысты спинолактонның әсерлеріне ықпалын тигізбейтіні анықталды.

ҚҚСД-ні Нолаксенмен бірге пайдаланғанда бүйрек функциясын, қан плазмасындағы калий концентрациясын және артериялық қысымды мұқият бақылау керек, препараттардың дозасын түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

Серотонинді кері қармап қалатын селективті тежегіштері (СККСТ, мысалы, циталопрам, эсциталопрам, сертралин)

СКҚСТ-ті тиазидтік диуретиктермен бір мезгілде қолдану гипонатриемияның күшеюіне әкелуі мүмкін. Қан плазмасындағы натрий концентрациясын бақылау және Нолаксенді СКҚСТ-пен бірге сақтықпен қолдану қажет.

Кураре тәріздес топқа жататын шеткері әсер беретін миорелаксанттар, мысалы, тубокурарин

Тиазидтік диуретиктер кураре тәріздес дәрілер сияқты шеткері әсер беретін кейбір миорелаксанттарға қаңқа бұлшықеттерінің сезімталдығын арттыруы мүмкін.

Топирамат

Тиазидтік диуретиктер қан плазмасында топираматтың концентрациясын арттыруы мүмкін. Гипокалиемия дамуы мүмкін. Нолаксенмен бірге қолданған кезде қан плазмасындағы калий және топирамат концентрациясын бақылау, ал қажет болғанда құрамында калий бар препараттарды пайдалану, және топираматтың дозасын түзету керек.

Тамақпен өзара әрекеттесуі

Тамақпен бір мезгілде ішу спиронолактонның да, сонымен қатар оның белсенді метаболиті канренонның да қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясының (C_{max}) және концентрация-уақыт қисығы астындағы ауданының (AUC) орташа мәндерінің артуына мүмкіндік беретіні анықталды. Зерттеуге қатысушылар спиронолактонның 200 мг дозасын тамақпен бір мезгілде қабылдады, 9 субъектіде спиронолактонның AUC₍₀₋₂₄₎ және C_{max} мәндерінің статистикалық тұрғыдан маңызды 2 есе артуы білінді, канренонда ұқсас мәндер 1,4 есеге артты. Спиронолактонды тамақпен бірге қабылдау салдарынан C_{max} және AUC₍₀₋₂₄₎ жоғарылауының клиникалық маңыздылығы туралы мәліметтер жоқ. Дегенмен, Нолаксенді тамақпен бірге қабылдап жүрген пациенттердің жағдайларына, мысалы, калий деңгейлерінің жоғарылау белгілерінің, және әсіресе егде жастағы пациенттерде, бүйрек және бауыр функциялары бұзылған пациенттерде, жүктілік және лактация кезеңіндегі әйелдерде қан плазмасында препарат компоненттері концентрацияларының жоғарылауы себепші болуы мүмкін басқа да ауыр симптомдардың (4.9 бөлімін қараңыз) бар-жоқтығына мониторинг жүргізу керек.

Зертханалық және диагностикалық тестілердің нәтижелеріне ықпалы

Қалқанша без жанындағы без функциясына зерттеу жүргізер алдында диуретиктер қабылдауды тоқтату керек. Тиазидтік диуретиктер қан плазмасында, қалқанша без функциясының бұзылу белгілерінсіз, ақуыздармен байланысты йод фракциясын төмендетуі мүмкін. Гидрохлортиазидтің 24 сағат ішінде ¹³¹I қармап қалу жылдамдығын арттыруға және қалқанша бездің қалдық тіндеріндегі қалып қойған ¹³¹I мөлшерін ұлғайтуға қабілетті екендігі көрсетілді.

Оқулықтарда қан плазмасындағы дигоксиннің концентрациясын анықтаған кезде радиоиммундық талдау нәтижелерін өзгертуге спиронолактонның және оның метаболиттерінің қабілетті екендігіне бірқатар мәлімдемелер бар. Дені сау ерікті адамдарда дигоксинді қабылдағаннан кейін 2-24 сағат ішінде спиронолактон концентрациясының 2-4 есе жоғарылайтындығы анықталды. Сондай-ақ қан плазмасында дигоксин деңгейінің, оны спиронолактонмен бірге қолданғанда, жоғарылағаны білінеді. Сондықтан Нолаксенді дигоксинмен біріктіріп тағайындағанда препараттардың дозаларын дер кезінде түзету және пациенттердің жағдайын мұқият бақылауды жүзеге асыру қажет.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүктілік кезінде Нолаксенді қолдануға болмайды.

Спиронолактон

Жүкті әйелдерге зерттеулер жүргізілген жоқ.

Спиронолактон және оның метаболиттері фетоплаценталық бөгет арқылы өтеді және кіндік қанынан табылады.

Үй қояндарына жүргізілген сынақтарда спиронолактонның ұрықтану жиілігін және тірі тұқымның (тірі туған) туу жиілігін төмендетеді, сондай-ақ шарананың резорбциясының жиілігін арттырады. Экспериментальді зерттеулерде сондай-ақ қан плазмасында пролактин деңгейлерінің дозаға байланысты төмендеуі және еркектерінде қуықасты бездерінің вентральді бөлігі және ұрық қуықшалары салмағының азаюы, сондай-ақ спиронолактон қабылдаған егеуқұйрықтан туған ұрғашыларында аналық лютеиндеуші гормон секрециясының күшеюі және аналық без және жатыр салмағының артуы байқалды; бұл өзгерулер тұқымдарында жетілген кезеңдерінде де сақталған. Еркек жынысты шараналарда сыртқы жыныс мүшелерінің феминизациясы егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерде байқалды.

Тиазидтік диуретиктер

Тиазидтік диуретиктер плацента арқылы өтеді және кіндік қанынан табылады. Жүктілік кезінде, әсіресе алғашқы триместрде оларды қолдану тәжірибесі өте шектеулі. Жүктіліктің екінші және үшінші триместрлерінде тиазидтік диуретиктерді пайдалану фетоплаценталық қан ағынының азаюына, жатыр тонусының төмендеуіне және босану қызметінің әлсіздігіне әкелуі мүмкін, сондай-ақ шаранада және жаңа туған нәрестеде сарғаю, электролиттік теңгерімнің бұзылулары және тромбоцитопения сияқты жағымсыз реакциялардың дамуын туындатуы мүмкін.

Тиазидтік диуретиктерді, қан плазмасындағы көлемі төмендеуінің және фетоплаценталық қан ағыны жеткіліксіздігінің потенциалды қаупіне байланысты, жүкті әйелдердегі ісінулерді, гестациялық гипертензияны немесе преэклампсияны емдеу үшін қолданбау керек.

Тиазидтік диуретиктерді жүкті әйелдердегі артериялық (эссенциальді) гипертензияда, басқа дәрілік заттарды пайдалану мүмкіндігі жоқ болатын жағдайларды қоспағанда, пайдаланбау керек.

Лактация

Емшек емізу кезеңінде Нолаксенді қолдануға болмайды.

Спиронолактон

Канренон, спиронолактонның негізгі (және белсенді) метаболиті, емшек сүтінен табылады.

Тиазидтік диуретиктер

Тиазидтік диуретиктер емшек сүтімен бірге бөлініп шығады. Жоғары дозаларда қабылдағанда олар жеделдетілген диурезді туындатуы мүмкін, ол емшек сүтін өндірудің төмендеуіне әкеледі. Емшек емізуден бас тарту туралы немесе спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін қолдануды тоқтату туралы шешім дәрілік препараттың ана үшін қажеттілік дәрежесін ескеріп қабылданады. Тиазидтік диуретиктер емшек сүтінен табылатын болғандықтан, емшек еміп жүрген жаңа туған нәрестелерде олар жағымсыз реакцияларды (мысалы, гипербилирубинемия, тромбоцитопения, көмірсулар метаболизмінің бұзылулары) туындатуы мүмкін.

4.7 Көлік құралын немесе ықтимал қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Нолаксенді пациенттер пайдаланғанда автомобиль жүргізу және механизмдермен жұмыс жасау кезінде сақтық таныту, сондай-ақ бастапқы емге жауап анықталмайынша, ерекше назар аударуды қажет ететін тапсырмаларды орындауды тоқтата тұру ұсынылады. Препаратты, әсіресе алғашқы дозасын қабылдаған кезде немесе оның дозасы төмендеткен кезде бас айналу, естен тану сияқты симптомдар дамуы мүмкін, олар құлап қалумен және сүйектердің сынудымен қоса жүруі мүмкін. Алкогольді қабылдау аясында дәрілік препараттың әсерінен ұйқышылдық күшеюі мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Өте жиі кездесетін жағымсыз реакцияларға гинекомастия және асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылыстар жатады. Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін қабылдаған кезде жағымсыз реакциялар, әдеттегідей, қайтымды болып табылады және оны тоқтатқан кезде нивелирленеді. Сирек жағдайларда гинекомастияның белгілері ақырында сақталуы мүмкін.

Жағымсыз әсерлердің жиілігін жіктеу үшін келесі санаттар пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $<1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1.000$ -нан $<1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10.000$ -нан $<1/1.000$ дейін), өте сирек ($<1/10.000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес).

Спиринолактон

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- гиперкалиемия (бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар және калий препараттарын қабылдап жүрген пациенттерде)
- аритмия (бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар және калий препараттарын қабылдап жүрген пациенттерде)
- либидоның төмендеуі, эректильді дисфункция (эрекцияға жетуге немесе демеуге қабілетсіздік), сперманың сапалық және сандық құрамының өзгерулері (сперматозоидтар санының төмендеуі және олардың қозғалғыштығының төмендеуі), гинекомастия (еркектерде), сүт бездерінің аурушандығы, кеуденің ауыруы (еркектерде), сүт бездерінің ұлғаюы, етеккір оралымының бұзылулары және аменорея, постменопаузальді қан кетулер

Жиі ($\geq 1/100$, $<1/10$)

- гиперкалиемия (егде жастағы пациенттерде, диабетпен ауыратындар және АӨФ тежегіштерін қабылдап жүргендерде)
- жүректің айнуы, құсу
- бедеулік (жоғары дозаларды (тәулігіне 450 мг) пайдаланған жағдайда)

Жиі емес ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

- бас ауыру, сананың шатасуы, ұйқышылық (бауыр циррозы бар пациенттерде), астения, шаршау, бас айналу, бұлшықет спазмдары, атаксия, балтыр бұлшықеттерінің құрысулары, рабдомиолиз

Сирек ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

- аса жоғары сезімталдық
- гипонатриемия, дегидратация, порфирия
- гастрит, ойық жара, асқазаннан қан кету, асқазанның ауыруы, диарея, іш қату
- бөртпе, есекжем, гиперемия

Өте сирек ($<1/10000$)

- тромбоцитопения, анемия
- лейкопения (агранулоцитозды қоса)
- гирсутизм
- салдану, параплегия
- васкулит
- дауыс ырғағының өзгеруі
- гепатит
- алопеция, экзема, сақина тәріздес эритема, терінің жегі тәріздес зақымдануы, макулопапулездік және эритематоздық бөртпелер, дәрілік қызба, қышыну
- остеомаляция
- бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі
- қан сарысуында мочевиная мөлшерінің жоғарылауы, гиперкреатининемия

Жиілігі белгісіз

- электролиттік дисбаланс (гипохлоремиялық ацидоз немесе алкалоз)
- жағымсыз гипотензия
- буллездік пемфигоид (әдеттегідей, ұзақ уақыт қолданғанда)

- гликозилденген гемоглобин (HbA1c) мөлшерінің жоғарылауы
- сүт бездерінің қатерсіз жаңа түзілімдері, сүт бездерінің аурушандығы, сүт бездерінің обыры (еркектердегі жағдайларды қоса)
- Стивенс-Джонсон синдромы (SJS), уытты эпидермальді некролиз (TEN), эозинофилия және жүйелік симптомдары (DRESS) бар дәрілік бөртпе, гипертрихоз, алопеция,
- бауыр функциясының бұзылуы, дімкәстік, аралас холестаздық/гепатоцеллюлярлық уыттылық (кейбір жағдайларда өліммен аяқталатын).

Гидрохлортиазид

Жіі емес

- респираторлық дистресс-синдром, соның ішінде пневмония және өкпенің ісінуі

Өте сирек

- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопениялық пурпура, гемолиздік анемия, апластикалық анемия

Жиілігі белгісіз

- гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия
- өте жоғары дозалар жағдайында қандағы липидтердің деңгейі артуы мүмкін
- аритмия, ортостатикалық гипотензия
- бас айналу, бас ауыру, құрысулар, парестезия, сананың шатасуы, летаргиялық ұйқы, күйгелектік, ксантопсия, көңіл-күйдің өзгеруі
- көрудің транзиторлық бұзылулары, хориоидальды жалқық, жедел миопия және жедел жабықбұрышты глаукома
- ауыз ішінің құрғауы, шөлдеу сезімі, жүректің айнуы, құсу, сілекей бездерінің қабынуы, іш қатулар, диарея, ауыртатын түйілулер
- сарғаю (бауырішілік холестаздық сарғаю), панкреатит, холецистит, сиалоаденит
- бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, интерстициальді нефрит
- бұлшықет түйілулері және ауырулары
- гипохлоремиялық алкалоз, ол бауыр энцефалопатиясын немесе бауыр комасын туындатуы мүмкін
- гиперурикемия симптомдар жоқ пациенттерде подагра ұстамаларын өршітуі мүмкін
- глюкоза жағымдылығының бұзылуы, бұл жасырын қант диабетінің көрініс беруін туындатуы мүмкін
- анорексия, жүдеу
- васкулит, некроздық васкулит
- анафилаксиялық реакция, шок
- фотосенсибилизация, бөртпе, есекжем, пурпура (тромбоцитопениялықты қоса), некроздайтын васкулит, қышыну және мультиформалы эритема, респираторлық дистресс-синдром, пневмонитті және өкпенің ісінуін қоса қызба, анафилаксиялық реакциялар
- сексуалды бұзылыстар
- әлсіздік, мазасыздық, азотемия, гипокалиемия, гипергликемия, глюкозурия, гипомагниемия, гипонатриемия, алопеция.

Постмаркетингтік жағымсыз реакциялар

Терінің меланомалы емес обыры: Кейбір фармакоэпидемиологиялық зерттеулерде гидрохлортиазидті ұзақ қолданған кезде базальді-жасушалық карциноманың және терінің жалпақ жасушалы обырының даму қаупінің едәуір ұлғаятыны анықталды.

Постмаркетингтік жағымсыз реакциялар туралы барлық мәлімдемелер келесі параметрлермен сипатталады – өте сирек (< 0,01%).

Көрсетілген пайыздық мән спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімін пайдаланғанда жылына 100 пациентте туындаған жағымсыз реакциялар туралы мәлімдемелер саны ретінде есептелген.

Жұлдызшамен (*) берілген жағымсыз реакциялар спиронолактон мен гидрохлортиазид біріктіріліміне жатпайды, олар спиронолактонды басқа тиазидтік диуретиктермен (спиронолактон/бутизид және спиронолактон/гидрофлуметиозид) біріктірілімін қолданғанда орын алған, n – жағдайлар саны.

Өте сирек:

- тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия, лейкопения
- брадикардия (n=2), миокард инфарктісі*, тахикардия (n=1), аритмия*, атриовентрикулярлық блокада*, жүрекшелердің фибрилляциясы*, Гис шоғырының блокадасы, Гис шоғыры оң жақ тармағының блокадасы*, жүрек функциясының жеткіліксіздігі (+/- іркілген) (n=1), оң жақ қарынша функциясының жеткіліксіздігі*, «пируэт» типті тахикардия*
- вертиго
- антидиурездік гормон (АДГ) гиперсекрециясы синдромы (n=2), қан плазмасындағы АДГ концентрациясының қалыпты мәндерден ауытқулары*, гипертиреоз*
- құсу, жүректің айнуы, диарея, жедел панкреатит (некроздық, қайталанатын), іштің ауыруы, асқазан-ішектік қан кету (тік ішектен қан кету), іш қату, мелена
- дімкәстік, астения, пирексия, кеуде қуысының ауыруы, ісінулер (шеткері +басқа да), кенеттен өліп кету* (n=1)
- сарғаю, холестаза, гепатит*, гепатомегалия*, бауыр стеатозы/некроз/жеткіліксіздік
- пневмония*, ортаңғы отит.
- дене салмағының төмендеуі*, қан плазмасында креатинин деңгейінің жоғарылауы*, гамма-глутамилтрансфераза деңгейлерінің жоғарылауы*, аспартатаминотрансфераза деңгейлерінің жоғарылауы*, аланинаминотрансфераза деңгейлерінің жоғарылауы*, трансаминаза деңгейлерінің жоғарылауы*, шеткері ісінудің ұлғаюымен байланысты дене салмағының артуы*
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкалиемия, гипохлоремия, гиперкальциемия, сусыздану, тәбеттің төмендеуі, метаболизмдік ацидоз, іш аймағындағы май тіндері көлемінің ұлғаюы* (1 жыл емдегеннен кейін), гипогликемия*.
- рабдомиолиз*, миалгия, бұлшықет әлсіздігі, жүйелік қызыл жегі
- сүт бездерінің обыры (әйелдерде және еркектерде), қатерлі жаңа түзілім (n=2): жатыр лейкомиомасы*, ұйқы безінің аденокарциномасы (n=1), бауырдың метастаздық обыры (n=1), өкпеде қатерлі жаңа түзілімдер*, лимфома.

Жілігі белгісіз:

- терінің меланомалы емес обыры (базальді-жасушалық карцинома және жалпақ жасушалы обыр)
- ұйқышылдық, бас айналу/тепе-теңдіктің бұзылуы, кома (бауыр комасын қоса) (n=1), сананың жоғалуы (n=1)/бұзылуы*/бәсеңдеуі*, естен тану*, құрысулар (n=1), ми қан айналымының бұзылуы/соның ішінде жедел*, мидың ісінуі*, парестезия
- сананың шатасуы, бағдардан адасуы, депрессия (n=1), озбырлық*, ажитация*, аномальді мінез-құлық*, суицидтік әрекет* (n=1).
- бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (жедел, созылмалы), бүйрек функциясының бұзылуы, тубулоинтерстициальді нефрит*, олигурия (n=1), анурия*
- еңтігу, өкпе фиброзы (n=1), тыныс алу функциясының жеткіліксіздігі*, өкпе эмболиясы (n=1), өкпенің ісінуі*, өкпенің интерстициальді ауруы*, жөтел*
- пурпура, қышыну, макулопапулездік және эритематоздық бөртпе, фотосенсибилизация, буллездік дерматит*, экзема*, уытты эпидермальді некролиз/бөртпе*, пемфигоид*.
- ортостатикалық гипотензия, гипотензия, қантамырлық коллапс*, артериосклероз (n=1), геморрагиялық шок* (n=1), қан кету (n=1).

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеу

ДП «пайда – қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, ДП тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне ДП күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйелері арқылы хабарлап отыру ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Симптомдары

Спинолактонның гидрохлортиазидпен біріктірілімін қабылдаған пациенттерде өліммен аяқталатын артық дозалану жағдайлары туралы мәлімдемелер жоқ (гиперкалиемияға қатысты жағдайларды қоспағанда). Жүректің айнуы және құсу, сондай-ақ (едәуір сирек) ұйқышылдық, бас айналу, сананың бәсеңдуі, кома, сананың шатасуы, диарея, макулопапулездік немесе эритематоздық бөртпе туындауы мүмкін. Бұл көріністер дәрілік препараттардың біріктірілімін қабылдауды тоқтатқаннан кейін көп ұзамай жоғалады. Гиперкалиемияға қатысты симптомдар өршуі мүмкін. Тиазидтік диуретиктерді қабылдаған кезде тромбоцитопениялық пурпураның және гранулоцитопенияның даму жағдайлары сипатталған.

Емі

Спецификалық антитоты жоқ. Спинолактонның гидрохлортиазидпен біріктірілімін қолдану кезінде тұрақты уытты әсерлер туындаған жоқ және күтілмейді. Спинолактон мен гидрохлортиазидті қабылдауды тоқтату және калийді пайдалануды шектеу керек (диетаны қоса).

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы:

Диуретиктер. Калий сақтаушы препараттармен біріктірілген диуретиктер. Генле ілмегі кортикальді сегментіне әсер ететін калий сақтаушы препараттармен біріктірілген диуретиктер. Калий сақтаушы препараттармен біріктірілген гидрохлортиазид.

АТХ коды C03EA01

Нолаксен (спиринолактон + гидрохлортиазид) әсер ету механизмді және орнығуы әртүрлі дәрілік заттардың бірі-бірі өзара толықтыратын біріктірілімі болып табылады, бұл аддитивті диурездік және гипертензияға қарсы әсерлерді қамтамасыз етеді. Бұдан басқа, спиринолактон организмнен калийдің шығарылуын төмендетеді, ол гидрохлортиазидті қабылдау әсерінен туындауы мүмкін. Спинолактонның диурездік әсері альдостеронға (бүйрекүсті бездері қыртысының минералокортикостероидтық гормоны) қатысты оның спецификалық антагонистік әсер етуімен жүзеге асырылады, ол альдостерондық рецепторлармен бәсекелес байланысады және бүйректің дистальді иілген өзекшелеріндегі натрий-калий алмасуын бұзады. Гидрохлортиазид көбінесе бүйректердегі дистальді өзекшелердің қыртысты тарататын сегментінде олардың реабсорбциясы есебінен натрийдің және судың шығарылуына мүмкіндік береді.

Спинолактон да, гидрохлортиазид те организмде натрийдің мөлшерін, қан плазмасының көлемін, дене салмағын және артериялық қысымды төмендетеді. Диурездік және гипертензияға қарсы әсерлері спиринолактон мен гидрохлортиазидті бір мезгілде қолданғанда күшейеді.

Спинолактон алғашқы гиперальдостеронизмі бар пациенттерде систолалық және диастолалық қысымды тиімді түрде төмендетеді. Ол сондай-ақ альдостерон секрециясы

кальпты мандер шегінде болуы мүмкін екендігіне қарамастан, көптеген жағдайларда артериялық (эссенциальді) гипертензияда тиімді.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Спинолактонның және гидрохлортиазидтің, оларды біріктіріп қолданғанда, фармакокинетикалық параметрлерін зерттеп білуге арналған зерттеулер жүргізілген жоқ. Біріктірілім компоненттерінің фармакокинетикалық параметрлері оларды бөлек қолданған кезде зерттелді. Гидрохлортиазидтің әсерлері препаратты қабылдаған күні дамиды, спинолактонның ең жоғары әсерін үшінші күні байқауға болады.

500 мг спинолактонды ішке (ашқарынға) қабылдағаннан кейін дені сау еркек жынысты ерікті адамдарда оның C_{max} 25-40 минуттан соң білінді. Спинолактонның абсолюттік биожетімділігі анықталған жоқ, оның асқазан-ішек жолында сіңу дәрежесі 75%-ға жуықты құрады, 6 күн ішінде организмге енгізілген дозаның 53%-ы несеппен бірге және шамамен 20%-ы өтпен бірге шығарылады. Спинолактон белсенді биотрансформацияға тез ұшырайды, соның нәтижесінде фармакологиялық белсенділігі бар канренонды және құрамында күкірт бар 7-тиометилспинолактонды қоса бірқатар метаболиттер түзіледі. Ішке бір реттік қабылдаудан кейін спинолактонның енгізілген дозасының 25-30%-ға жуығы канренонға айналады, оның C_{max} 2-4 сағаттан соң жетеді. 25-тен 200 мг дейінгі дозалар ауқымында бір реттік енгізгенде спинолактон дозасы мен қан плазмасындағы канренон деңгейінің арасында дозаға байланысты тәуелділік байқалады.

Қан плазмасындағы канренон концентрациясының төмендеу үдерісі екі фазалығымен сипатталады. Ұзақтығы 3-тен 12 сағатқа дейінгі алғашқы фазада канренонның плазмалық концентрациясы ұзақтығы 12-ден бастап 96 сағатқа дейінді құрайтын екінші фазаға қарағанда, тезірек төмендейді. Канренон клиренсі туралы деректер оның организмде жиналу дәрежесі спинолактонды көп реттік енгізгенде тәулігіне 1 рет 100 дозада енгізуге қарағанда, тәулігіне 4 рет 25 мг дозада өте жоғары болатындығын айғақтайды. Спинолактон да, канренон да қан плазмасының ақуыздарымен 90%-дан көбірек байланысады.

Спинолактонды тамақпен бірге қабылдағанда қан плазмасындағы оның концентрациясы және оның метаболиттерінің коцентрациясы, ашқарынға қабылдағанға қарағанда, едәуір жоғары. Ішке 200 мг дозада бір реттік қабылдаудан кейін дені сау ерікті тоғыз адамда спинолактонның $AUC_{(0-24)}$ мәндері 1,95 есе ($p < 0,001$) 288 ± 138 нг·мл⁻¹·сағаттан (ашқарынға) 493 ± 105 нг·мл⁻¹·сағатқа (тамақпен бірге қабылдағанда) артты. Оның метаболиттерінің $AUC_{(0-24)}$ мәндері де елеулі артты: 7- α -тиометилспинолактонда – 1,45 есеге, 6- β -гидрокси-7- α -тиометилспинолактонда – 1,22 есеге, канренонда – 1,41 есеге.

500 мг спинолактон қабылдаған еркек жынысты дені сау ерікті бес адамның қатысуымен жүргізілген зерттеулердің бірінде препараттың 47-57%-ы 6 күн ішінде несеппен бірге шығарылатыны, ал оның қалған бөлігі нәжістерден табылатыны анықталды (экскрецияланатын заттардың жалпы мөлшері енгізілген дозаның 90%-ын құрайды). Спинолактонды (радиоактивті таңбасы бар) 200 мг дозада бір реттік қабылдаған дені сау бес еркекке жүргізілген басқа зерттеуде 5 күн ішінде препараттың 31,6% \pm 5,87%-ы несеппен бірге, көбіне метаболиттер түрінде, ал 22,7% \pm 14,1%-ы асқазан-ішек жолы арқылы шығарылатындығы анықталды.

1-кесте. Дәрілік затты 15 күн бойы тәулігіне 100 мг дозада қабылдағаннан кейін дені сау ерікті адамдардағы спинолактонның және оның метаболиттерінің фармакокинетикалық параметрлері

	Орташа мәні C_{max} (нг/мл)	Орташа мәні T_{max} (сағ.)	Орташа мәні $T_{1/2}$ (сағ.)	Жиналу коэффициенті: $AUC_{0-24 \text{ сағ.}, 15}$

				күні / AUC ₀₋₂₄ сағ., 1 күні
7- α -(тиометил)-спиролактон	391	3,2	13,8	1,25
6- β -гидрокси-7- α -(тиометил)-спиролактон	125	5,1	15,0	1,50
Канренон	181	4,3	16,5	1,41
Спиринолактон	80	2,6	~1,4	1,30

Гидрохлортиазид ішке қабылданғаннан кейін асқазан-ішек жолында абсорбцияланады, оның әсер етуі 1 сағат ішінде көрініс береді және 6-12 сағатқа созылады, C_{max} мәніне 1-2 сағаттан соң жетеді, жартылай шығарылу кезеңі 4-5 сағатты құрайды. Гидрохлортиазид метаболизмдік трансформацияға тек аздап қана ұшырайды, препараттың үлкен бөлігі өзгермеген күйінде несеппен бірге шығарылады.

Ішке бір реттік 25 мг, 50 мг, 100 мг және 200 мг дозаларда қабылдағанда дені сау ерікті 12 адамда гидрохлортиазидтің сіңу дәрежесі 50-63% шегінде өзгерді және дозаға байланысты болған жоқ, C_{max} , енгізілген дозаға қарамай, дәрілік затты қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң білінді.

Гидрохлортиазидті тамақпен бірге қабылдағанда оның қан плазмасындағы концентрациясы, оны ашқарынға қабылдағанға қарағанда, едәуір төмен болды. Сынаққа дені сау ерікті сегіз адам қатысты, олар гидрохлортиазидті бір рет 50 мг дозада мына үш әдістің біреуімен қабылдады: 250 мл сумен (ашқарынға), 20 мл сумен (ашқарынға) немесе 250 мл сумен және стандартты таңертеңгі тамақпен (тамақ ішу кезінде). Гидрохлортиазидті ашқарынға 250 мл және 20 мл сумен қабылдаған екі топта C_{max} мәндері, сәйкесінше, 310 нг/мл және 291 нг/мл құрады; тамақ ішкен кезде дәрілік заттың C_{max} 241 нг/мл құрады.

Гидрохлортиазид организмде жасушадан тыс сұйықтыққа таралады, бүйректен басқасында шеткері тіндерге іс жүзінде жиналмайды. Ол қан плазмасы ақуыздарымен 40%-ға байланысады және эритроциттерде жиналады (осы құбылыстың механизмі белгісіз). Эритроциттердегі және қан плазмасындағы препарат концентрацияларының арақатынасы 3,5:1 құрайды. Гидрохлортиазидтің таралу көлемі шамамен 3-4 л/кг құрайды.

Гидрохлортиазидті 12,5 мг, 25 мг, 50 мг және 75 мг дозаларда ішке қабылдағаннан кейін дені сау ерікті сегіз адамда оның бүйректік клиренсі 319-345 мл/мин құрады. Гидрохлортиазид өзгермеген күйінде бүйрек арқылы іс жүзінде толық шығарылады, қабылдаудан кейін 1 сағат ішінде несептен табылады. Дәрілік препараттың 50-70%-ға жуығы препаратты ішке 25 мг-ден 65 мг-ге дейінгі дозаларда қабылдағаннан кейін 24 сағаттан соң несеппен бірге шығарылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде спинолактон мен гидрохлортиазидті біріктіріп қолданғанда, олардың әрқайсысының фармакокинетикалық параметрлерін білуге арналған зерттеулер жүргізілген жоқ. Нолаксенді бауыр функциясының әлсіз білінетін немесе орташа бұзылулары бар пациенттерге қолданғанда сақтық таныту ұсынылады. Нолаксенді бауыр функциясының жедел үдемелі және ауыр жеткіліксіздігінде қолдануға болмайды.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде спинолактон мен гидрохлортиазидті біріктіріп қолданғанда, олардың әрқайсысының фармакокинетикалық параметрлерін білуге арналған зерттеулер жүргізілген жоқ.

Нолаксенді ануриясы, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі және бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде спиронолактон мен гидрохлортиазидті біріктіріп қолданғанда, олардың әрқайсысының фармакокинетикалық параметрлерін білуге арналған зерттеулер жүргізілген жоқ. Нолаксенді бауыр және/немесе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге қолданғанда сақтық таныту ұсынылады.

Балалар

Балаларда спиронолактон мен гидрохлортиазидті біріктіріп қолданғанда, олардың әрқайсысының фармакокинетикалық параметрлерін білуге арналған зерттеулер жүргізілген жоқ. Балаларда Нолаксеннің тиімділігі және қауіпсіздігі туралы ешқандай да мәліметтер жоқ.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Спиронолактон

Жедел және созылмалы уыттылық

Тышқандарда, егеуқұйрықтарда және үй қояндарында спиронолактонның жедел уыттылығын білуге арналған зерттеулерде LD₅₀ мәндері жануарлардың барлық түрлерінде асқазан ішіне енгізгенде 1000 мг/кг-ден астамды және құрсақ ішіне енгізгенде, сәйкесінше, 356 ± 94 мг/кг, 786 ± 125 мг/кг және 866 ± 156 мг/кг құрайтыны анықталды.

Егеуқұйрықтарға, иттерге және маймылдарға спиронолактонның созылмалы уыттылығын білуге жүргізілген зерттеулерде оның жануарларда мыналарды туындататыны анықталды: бауыр салмағының, қалқанша бездің фолликулярлық жасушаларында және аналық бездің интерстициальді жасушаларында қатерсіз аденомалар санының, сондай-ақ гиперпластикалық түйіндердің және гепатоцеллюлярлық аденомалардың және карциномалардың (егеуқұйрықтардың еркектерінде) түзілу жиілігінің дозаға байланысты артуы, қалқанша без карциномаларының, жатырда эндометрияның қатерсіз стромальді полиптерінің (егеуқұйрықтардың ұрғашысында) туындау жиілігінің артуы, сүт бездерінің ацинарлы тіндері көлемінің дозаға байланысты артуы (маймылдардың еркектерінде).

Егеуқұйрықтарда және иттерде калия канреноатының созылмалы уыттылығын зерттеу деректерінің негізінде оның жануарлардың қан плазмасында глутамат-пируват-трансаминаза концентрациясының жоғарылауын, қалқанша бездерінің және бүйрекүсті бездерінің гипертрофиясын, фолликуланы стимуляциялайтын гормонды өндіретін жасушалардың гипертрофиясын, сүт бездерінің гипертрофиясын және емшек сүтінің секрециясын, жатыр салмағының артуын, сүт безі ісіктерінің, аденомалардың, фиброаденомалардың, аденокарциномалардың дамуын, миелоидты лейкоздың даму жиілігінің артуын, бауыр ісіктерінің, қалқанша бездері, аналық бездер ісіктерінің дамуын, гипофиздің пролактин синтездейтін жасушаларының пролиферациясын, эндометрий гиперплазиясын, қуықасты бездерінің атрофиясын және бүйрекүсті бездерінің шумақтық аймағының гиперплазиясын, қан плазмасында альбумин және жалпы ақуыздар концентрацияларының жоғарылауын (егеуқұйрықтардың ұрғашысында) туындататыны анықталды.

Спиронолактонның және калий канреноатының созылмалы уыттылығын білуге жүргізілген экспериментальді зерттеулерде жануарлардың барлық түрлерінің еркектерінде тұқым қуықшаларының және қуықасты бездері салмағының төмендеуі, сондай-ақ егеуқұйрықтардың және маймылдардың еркектерінде аталық бездің дозаға байланысты кідіруі байқалды.

Мутагенділік

Бактерияларды пайдаланып жүргізілген тестілерде спиронолактон да, калий канреноаты да мутагендік қасиеттерді көрсеткен жоқ. Сүт коректілердің жасушаларына жүргізілген

in vitro және *in vivo* тестілерінде метаболизмдік белсенділену жағдайларында да, сонымен қатар ол болмаған кезде де спиронолактонда мутагендік қасиеттер табылған жоқ. Калий канреноаты сүт қоректілердің жасушаларында кейбір *in vitro* тестілерде, метаболизмдік белсенділену жағдайында да, сонымен қатар ол болмаған кезде де мутагендік қасиеттер көрініс берген жоқ, бірақ *in vivo* тестілерде мутагендік әсер берді. Спиронолактонды 104 апта ішінде тәулігіне 500 мг/кг дейінгі дозаларда қабылдаған егеуқұйрықтарда лейкоздардың туындау жиілігінің артуы білінген жоқ.

Тератогенділік

Спиронолактонның тератогендік қасиеттерін білуге арналған зерттеулер кеміргіштерге және үй қояндарына жүргізілді. Спиронолактон тәулігіне 20 мг/кг дозаларда (адамда дене бетінің ауданын ескеріп, ұсынылған ең жоғары дозадан 2 есе асатын) ұрықтану жиілігін және тірі тұқымның (тірі туған) туу жиілігін төмендетті, сондай-ақ үй қояндарында шарана резорбциясының жиілігін арттырды. Спиронолактон жануарларда прогестагендік және антиандрогендік әсерлерді қоса, эндокриндік жүйе тарапынан өзгерістерді туындатады. Тестостерон еркек жынысты ұрпақтарда организмнің морфогенезі үшін қажетті фактор болып табылады, ал спиронолактон онда антиандрогендік белсенділік бар болғандықтан, еркек жынысты дарақта эмбриогенез кезінде организмнің жыныстық дифференциациясына потенциалды жағымсыз ықпалын тигізуі мүмкін. Гестацияның 13-шіден бастап 21-ші күнгі кезеңінде (кеш эмбриогенез және шарананың дамуы) спиронолактонды егеуқұйрықтарға тәулігіне 200 мг/кг (адамда дене бетінің ауданын ескеріп, ұсынылған ең жоғары дозадан 10 есе асатын) дозада енгізген кезде еркек жынысты шаранада сыртқы жыныс мүшелерінің феминизациясы байқалатыны анықталды. Гестацияның кеш мерзімінде спиронолактон тәулігіне 50 және 100 мг/кг дозаларда енгізілген егеуқұйрықтардың ұрпағында еркектерінде простатаның вентральді үлесі және тұқым қуықшалары салмағының дозаға байланысты төмендеуін, ұрғашыларында аналық бездер және жатыр салмағының артуын және жетілген жаста да сақталған басқа да эндокриндік бұзылуларды (еркектерінде гипофизде және қан плазмасында пролактин деңгейінің төмендеуін және ұрғашыларында қан плазмасындағы лютеинделетін гормон деңгейінің жоғарылауын) қоса, репродукциялық жүйеде өзгерулер байқалды.

Фертильділік

Спиронолактон тышқандардың ұрғашыларында фертильділікті төмендететіні анықталды. Сонымен, экспериментальді зерттеулерде препарат енгізілмеген еркектерімен шағылысу кезіндегі 2 апталық кезең ішінде тышқандардың ұрғашыларының құрсақ ішіне ол тәулігіне 100 мг/кг дозада (адамда дене бетінің ауданын ескеріп, ұсынылған ең жоғары дозадан 2 есе асатын) енгізілді. Спиронолактон ұрықтану жиілігін төмендетті (осы әсер овуляцияның бәсеңдеу салдары болып табылатындығын анықталды) және эмбриондардың имплантация жиілігін төмендетті (осы әсер имплантацияның бәсеңдеу салдары болып табылатындығы анықталды), ол сондай-ақ тәулігіне 200 мг/кг дозада шағылысудың жасырын кезеңін арттырды.

Егеуқұйрықтардың ұрғашылары спиронолактонды тамақпен бірге қабылдаған үш-ұялас төлге жүргізілген репродукциялық зерттеулерінде препарат тәулігіне 15 және 30 мг/кг дозаларда шағылысуға және фертильділікке елеулі ықпалын тигізбегені, ал тәулігіне 50 мг/кг (адамда дене бетінің ауданын ескеріп, ұсынылған ең жоғары дозадан 24 есе асатын) дозада өлі туу жиілігін 3 есе арттырды. Спиронолактон 7 күн бойы тәулігіне 10 мг/кг дозада құрсақ ішіне енгізілген егеуқұйрықтардың ұрғашыларында, препаратты енгізу кезінде диэструс фазасының ұзаруы және препаратты енгізуден кейін 2 апталық кезең ішінде диэструстың ұзақ кезеңінің сақталуы есебінен, эстральді циклдің ұзақтығы артты. Аналық бездерде фолликулалар дамуының кідіруімен және қан плазмасында айналымдағы эстроген концентрациясының төмендеуімен байланысты спиронолактонның осы әсерлері шағылысу кезінде ұрықтану үдерістерінің бұзылуына және фертильділіктің төмендеуіне себепші болуы мүмкін. жүзеге асырылуы мүмкін.

Гидрохлортиазид

Жедел және созылмалы уыттылық

Егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерде гидрохлортиазидтің гепатоуыттылығы бар екендігі (майлы дистрофия, гликоген қорының таусылуы, перипортальді қабыну) және қан плазмасында калий концентрациясының едәуір төмендеуін туындататыны анықталды. Калий препараттарын пероральді енгізу гепатоуытты әсерлердің дамуына ықпалын тигізбейді.

Гидрохлортиазидті (тәулігіне 200 мг дейін) 9 ай бойы пероральді түрде қабылдаған иттерде (N=40; 13-23 кг) препарат тарапынан келесі уытты реакциялар: айқын гиперкальциемия, гипофосфатемия, гипертрофия және қалқанша маңы бездерінің аса жоғары белсенділігі білінді.

Канцерогенділік

Егеуқұйрықтарда және тышқандарда гидрохлортиазидтің канцерогендік қасиеттеріне қатысты қарама-қайшы эксперименттік деректер бар. Сонымен, бір зерттеуде препаратты жоғары дозаларда енгізгенде тышқандардың еркектерінде бауырлық аденомалардың және басқа зерттеулерде гидрохлортиазидтің ұқсас әсерлері жоқ болғанда егеуқұйрықтардың еркектерінде феохромоцитоманың туындағаны туралы айғақтамалар бар. Қолда бар деректер жануарларда гидрохлортиазидтің канцерогендік әсеріне қатысты бір мағыналы қорытынды жсау үшін жеткіліксіз.

Гидрохлортиазидтің мутагендік потенциалына *in vitro* және *in vivo* тестілерінің бірқатар жүйелерінде баға берілді. *In vitro* кезінде оның мутагенділігіне қатысты оң нәтижелер алынды, барлық *in vivo* зерттеулер қарама-қарсы нәтижелер берді.

Гидрохлортиазид УК-сәулеленудің әсер етуімен *in vitro* және *in vivo* пиримидин димерлері түзілуінің (препаратты ішке қабылдағанда тышқандардың терісінде) артуына мүмкіндік береді. Осыған байланысты *in vivo* мутагендік потенциалдың жоқтығына қарамастан, УК-сәулеленудің мутагендік әсерін күшейтуі мүмкін деп жорамалданады. Гидрохлортиазидтің фотосенсибилизациялайтын әсері терінің меланомалы емес обырының дамуын жүзеге асыруы мүмкін.

Тератогенділік

Гестация кезеңіндегі тышқандар мен егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерде негізгі органогенез кезеңінде гидрохлортиазидті, сәйкесінше, тәулігіне 3000 мг/кг және 1000 мг/кг дозаларда енгізгенде ұрықта препараттың уыттылық белгілері білінген жоқ.

Спиринолактон мен гидрохлортиазид біріктірілімі

Созылмалы уыттылық

Егеуқұйрықтарға және иттерге спиринолактон мен гидрохлортиазидтің біріктірілімін (компоненттердің арақатынасы 3:1) созылмалы уыттылығын білуге арналған төрт айлық зерттеулерде келесі нәтижелер алынды: егеуқұйрықтарда – өсудің кідіруі (еркектерінде жоғары дозаларда, ұрғашыларында төмен дозаларда); бүйрекүсті бездерінің шумақтық аймағында липидтер мөлшерінің артуы, миокардта некроз ошақтарының дамуы (еркектерінде көбіне төмен дозаларда); иттерде – қан плазмасында ақуыздық емес азот деңгейінің аздап жоғарылауы (көрсеткіштер қалыпты мәндер шегінде болды), әсіресе ұрғашыларында қан плазмасындағы калий және хлор концентрацияларының төмендеуі.

Тератогенділік

Спиринолактон мен гидрохлортиазидтің біріктірілімі (тәулігіне 0 және 20 мг/кг) гестацияның 5-нен бастап 15-ші күнін қоса егеуқұйрық-альбиностарға енгізілді. Мұндайда ұрғашы екі тұқымында анатомиялық кемістік жағдайлары, олардың ішінде бассүйек жабылуының кідіруі және толқын тәріздес иілген қабырға тіркелді, олардың туындау жиілігі бақылау тобына қарағанда едәуір жоғары болды. Мұндайда бассүйек жабылуының кідіру жиілігі аталған зерттеуде басқа зерттеулердегі бақылау тобындағылардағы осындайдан асқан жоқ. Толқын тәріздес иілген қабырға сияқты анатомиялық кемістіктің пайда болуының маңыздылығы белгісіз.

Спиринолактон мен гидрохлортиазидтің (тәулігіне 0 және 20 мг/кг) біріктірілімін гестацияның 6-нан бастап 18-ші күнін қоса үй қояндары-альбиностарының ұрғашыларына енгізген кезде препарат себпші болған ешқандай әсерлер білінген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

6.1 Қосымша заттардың тізімі

Жүгері крахмалы

Лактоза

Микрокристалды целлюлоза

Повидон (K30)

Натрий крахмалгликоляты

Магний стеараты

Қабықтың құрамы

Гипромеллоза (E15)

Титанның қостотығы (E171)

Сансет сары лагы (E110)

Тальк

Пропиленгликоль

6.2 Үйлесімсіздік

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Құрғақ жерде, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалға пішінді ұяшықты қаптамада 10 таблеткадан.

Пішінді ұяшықты 2 қаптама медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Утилизациялауға қойылатын ерекше талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«УОРЛД МЕДИЦИН ЛИМИТЕД»

Граунд Фло, Гадд Хаус, Аркадия Авеню, Финчли, Лондон қ. N3 2JU, Ұлыбритания

Тел: +44 (0) 845 0 66 33 00, Факс: +44 (0) 845 0 66 33 01

E-mail: info@worldmedicine.co.uk

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

«РИН Фарм» ЖШС, ҚР, Алматы қ., Сүйінбай даңғ. 222 Б
Тел/факс: 8(7272)529090

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№015794

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН/ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН
РАСТАУ)**

Бастапқы тіркеу күні: 6 сәуір 2010

Соңғы тіркеу(қайта тіркеу) расталған күні: 23 маусым 2016

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми <http://www.ndda.kz> сайтта қолжетімді.