

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VEROSPIRON 50 mg capsule  
VEROSPIRON 100 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Verospiron 50 mg capsule  
Fiecare capsulă conține spironolactonă 50 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 127,50 mg.

Verospiron 100 mg capsule  
Fiecare capsulă conține spironolactonă 100 mg.  
Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 255,00 mg, galben amurg (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Verospiron 50 mg capsule  
Capsule gelatinoase tari, dimensiune nr. 3, având corpul alb opac și capacul galben pal opac, care conțin o pulbere omogenă de culoare albă.

Verospiron 100 mg capsule  
Capsule gelatinoase tari, dimensiune nr. 0, având corpul galben opac și capacul portocaliu opac, care conțin o pulbere omogenă de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- insuficiență cardiacă congestivă
- ciroză hepatică cu ascită și edeme
- ascită neoplazică
- sindrom nefrotic
- diagnosticul și tratamentul aldosteronismului primar

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

*Insuficiență cardiacă congestivă cu edeme*

Pentru tratamentul edemelor se recomandă administrarea unei doze inițiale de 100 mg/zi, fie monodoză fie în doze divizate, dar aceasta poate varia între 25 și 200 mg/zi. Doza de întreținere trebuie stabilită individual.

#### *Insuficiență cardiacă severă (clasă III-IV NYHA)*

Pe baza studiului RALES (Studiul randomizat pentru evaluarea aldactonei, Randomized Aldactone Evaluation Study; vezi, de asemenea, pct. 5.1), tratamentul cu spironolactonă în combinație cu terapia standard trebuie inițiat cu o doză de 25 mg o dată pe zi dacă potasemia este  $\leq 5$  mEq/l și creatinemia este  $\leq 2,5$  mg/dl. La pacienții care tolerează o doză de 25 mg spironolactonă o dată pe zi se poate crește doza la 50 mg o dată pe zi în funcție de necesitățile clinice. La pacienții care nu tolerează doza de 25 mg spironolactonă o dată pe zi, se poate scădea doza la 25 mg spironolactonă o dată la două zile. Vezi pct. 4.4 pentru informații privind monitorizarea potasemiei și creatininemiei.

#### *Ciroză hepatică cu ascită și edeme*

Dacă raportul urinar Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> este mai mare de 1, se administrează o doză de 100 mg/zi. Dacă raportul este mai mic de 1, se administrează 200-400 mg/zi. Doza de întreținere trebuie stabilită individual.

#### *Ascită neoplazică*

Doza inițială uzuală este de 100-200 mg/zi. În cazuri severe, doza poate fi crescută treptat până la 400 mg/zi. Când edemele sunt controlate, doza de întreținere trebuie stabilită individual.

#### *Sindrom nefrotic*

Doza uzuală este de 100-200 mg/zi. Nu s-a demonstrat că spironolactona are efect antiinflamator sau că influențează procesul patologic de bază. Utilizarea sa este recomandată doar când glucocorticoizii singuri nu sunt suficient de eficace.

#### *Diagnosticul și tratamentul hiperaldosteronismului primar*

Spironolactona poate fi folosită ca un test inițial de diagnostic pentru obținerea unei dovezi prezumtive de hiperaldosteronism primar la pacienții cu dietă normală.

*Testul lung:* Se administrează o doză de Verospiron 400 mg/zi timp de 3-4 săptămâni. Corectarea hipokalemiei și a hipertensiunii arteriale oferă o dovadă prezumptivă pentru diagnosticul hiperaldosteronismului primar.

*Testul scurt:* Se administrează o doză de Verospiron 400 mg/zi timp de 4 zile. Dacă potasemia crește în timpul administrării Verospiron dar scade semnificativ la întreruperea administrării, trebuie luat în considerare un diagnostic prezumptiv de hiperaldosteronism primar.

După ce a fost stabilit diagnosticul de hiperaldosteronism primar prin metode specifice, Verospiron poate fi administrat în doze de 100-400 mg/zi în așteptarea intervenției chirurgicale. La pacienții care nu se pretează la tratamentul chirurgical, Verospiron poate fi administrat ca tratament de întreținere pe termen lung în cea mai mică doză eficientă, stabilită individual pentru fiecare pacient.

#### *Vârstnici*

Se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză și creștere treptată a dozelor pentru a atinge beneficiul maxim. Se impune prudență la pacienții cu afectare hepatică și renală severă deoarece metabolizarea și excreția spironolactonei pot fi alterate.

#### *Copii și adolescenți*

Doza inițială de spironolactonă este de 3 mg/kilogram corp/zi, administrată fracționat. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul terapeutic și toleranță.

#### Mod de administrare

Se recomandă administrarea Verospiron o dată pe zi, în timpul mesei.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală acută, afectare semnificativă a funcției renale, anurie.

- Boală Addison.
- Hiperkalemie.
- Administrare concomitentă de eplerenonă sau alte diuretice care economisesc potasiu.

Spironolactona nu trebuie administrată împreună cu alte diuretice care economisesc potasiu, iar suplimentele de potasiu nu trebuie administrate de rutină împreună cu spironolactonă deoarece se poate induce hiperkalemie.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Echilibrul hidroelectrolitic*

Echilibrul hidroelectrolitic trebuie monitorizat periodic, în special la vârstnici, la cei cu afectare renală și hepatică semnificativă.

Hiperkalemia poate apărea la pacienții cu afectare a funcției renale sau ingestie excesivă de potasiu și poate determina aritmii cardiace ce pot fi letale. Dacă apare hiperkaliemia administrarea de spironolactonă trebuie întreruptă, și dacă este necesar, trebuie luate măsuri pentru reducerea kaliemiei la valori normale (vezi pct. 4.3).

Utilizarea medicamentelor cu un efect hiperkaliemic cunoscut concomitent cu spironolactona poate provoca hiperkaliemie severă.

Acidoza metabolică hipercloremică reversibilă, de obicei în asociere cu hiperkaliemia, a fost raportată la unii pacienți cu ciroză hepatică decompensată, chiar și în prezența unei funcții renale normale.

Utilizarea concomitentă a spironolactonei cu alte diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antiinflamatoare nesteroidiene, antagoniști ai angiotensinei II, blocanți de aldosteron, heparină, heparină cu greutate moleculară mică sau alte medicamente sau afecțiuni cunoscute că determină hiperkaliemie, suplimente de potasiu, o dietă bogată în potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, poate duce la hiperkaliemie severă.

##### *Ureea*

Au fost raportate creșteri reversibile ale uremiei în asociere cu tratamentul cu spironolactonă, în special în prezența unei funcții renale alterate.

##### *Hiperkaliemia la pacienții cu insuficiență cardiacă severă*

Hiperkaliemia poate fi letală. Kaliemia trebuie monitorizată și controlată cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă severă la care se administrează spironolactonă. Trebuie evitată utilizarea altor diuretice care economisesc potasiu. Trebuie evitată utilizarea suplimentelor de potasiu cu administrare orală la pacienții cu kaliemie >3,5 mEq/L. Se recomandă monitorizarea kaliemiei și creatininemiei la o săptămână după inițierea sau creșterea dozei de spironolactonă, în fiecare lună în primele 3 luni de tratament, ulterior la fiecare 3 luni timp de un an, și apoi la fiecare 6 luni. Întrerupeți tratamentul dacă kaliemia este >5 mEq/L sau creatininemia >4 mg/dl (vezi pct. 4.2).

##### *Atenționare pentru sportivi*

Spironolactona poate pozitivă testele antidoping; de aceea Verospiron nu trebuie utilizat de sportivi.

*Verospiron conține lactoză monohidrat.* Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

***Verospiron 100 mg capsule conține galben amurg. Poate provoca reacții alergice.***

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de medicamente cunoscute că determină hiperkaliemie cu spironolactonă poate duce la hiperkaliemie severă.

În plus față de alte medicamente cu un efect hiperkaliemic cunoscut, utilizarea trimetoprimului/sulfametoxazolului (co-trimoxazol) concomitent cu spironolactona poate duce la hiperkaliemie semnificativă din punct de vedere clinic.

S-a raportat că spironolactona crește concentrația serică a *digoxinei* și că interferă cu anumite determinări ale digoxinei serice. La pacienții cărora li se administrează digoxină și spironolactonă, răspunsul terapeutic la digoxină trebuie monitorizat prin alte mijloace decât concentrația serică, în afară de cazul când metoda respectivă nu este afectată de tratamentul cu spironolactonă. Dacă este necesară ajustarea dozei de digoxină, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește creșterea sau reducerea efectului digoxinei.

Spironolactona potențează efectul medicamentelor *antihipertensive* și poate fi necesară reducerea dozelor acestor medicamente atunci când spironolactona este adăugată la regimul terapeutic și ajustarea ulterioară a dozelor în funcție de necesități. Deoarece inhibitorii ECA scad producția de aldosteron, nu trebuie folosiți de rutină împreună cu spironolactona, în special la pacienții cu afectare renală marcată.

Trebuie evitată utilizarea concomitent cu *carbenoxolonă* deoarece aceasta poate determina retenție de sodiu, cu scăderea efectului spironolactonei.

*Antiinflamatoarele nesteroidiene* cum sunt aspirina, indometacinul și acidul mefenamic pot atenua efectul natriuretic al diureticelor prin inhibarea sintezei intrarenale de prostaglandine și s-a demonstrat că atenuază efectul diuretic al spironolactonei.

Spironolactona reduce răspunsul vascular la *noradrenalină*. Se impune prudență în tratamentul pacienților supuși anesteziei generale sau locale în timp ce se află sub tratament cu spironolactonă.

La probele fluorimetrice, spironolactona poate interfera cu estimarea altor compuși cu caracteristici similare de fluorescență.

S-a dovedit că spironolactona crește timpul de înjumătățire al *digoxinei*.

Spironolactona crește metabolismul *antipirinei*.

Spironolactona poate interfera cu metoda de determinare plasmatică a *digoxinei*.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Spironolactona sau metaboliții săi pot traversa bariera placentară. În timpul tratamentului cu spironolactonă, s-a observat feminizarea fetoșilor de sex masculin la șobolan. Spironolactona trebuie utilizată la gravide doar dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile pentru mamă și făt.

##### Alăptarea

S-au detectat în laptele matern metaboliți ai spironolactonei. Dacă utilizarea spironolactonei este considerată esențială se va recurge la metode alternative de hrănire a sugarului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Unii pacienți au raportat somnolență și amețeli. Se recomandă prudență la cei care conduc vehicule sau manevrează utilaje până când a fost determinat răspunsul la tratamentul inițial.

#### **4.8 Reacții adverse**

În timpul tratamentului cu spironolactonă poate apărea ginecomastie. Apariția acesteia este în legătură cu doza și durata tratamentului, fiind în mod normal reversibilă la întreruperea administrării medicamentului. În cazuri rare, ginecomastia poate persista.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul tratamentului cu spironolactonă:

*Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*

Tumoră mamară benignă.

*Tulburări hematologice și limfatice*

Leucopenie (incluzând agranulocitoză), trombocitopenie.

*Tulburări metabolice și de nutriție*

Tulburări electrolitice, hiperkaliemie.

*Tulburări psihice*

Modificări ale libidoului, confuzie.

*Tulburări ale sistemului nervos*

Amețeli.

*Tulburări gastro-intestinale*

Tulburări gastro-intestinale, greață.

*Tulburări hepatobiliare*

Afectare a funcției hepatice.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), alopecie, hipertricoză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, pemfigoid (cu frecvență necunoscută).

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Crampe musculare la nivelul membrelor inferioare.

*Tulburări renale și ale căilor urinare*

Insuficiență renală acută.

*Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Tulburări menstruale, mastodinie.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Stare generală de rău.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomele supradozajului sunt: somnolență, confuzie, grețuri, vărsături, amețeli sau diaree. Pot fi induse hiponatriemie sau hiperkaliemie, dar apariția acestor efecte este puțin probabil să fie asociată cu supradozajul acut. Hiperkalemia se poate manifesta prin: paretezii, slăbiciune, paralizie flască sau spasme musculare și poate fi greu de diferențiat clinic de hipokaliemie. Modificările electrocardiografe sunt primele semne specifice ale dezechilibrului potasic. Nu se cunoaște antidotul specific. Este de așteptat o îmbunătățire a stării generale după întreruperea administrării medicamentului. Pot fi necesare măsuri generale de susținere incluzând echilibrarea hidroelectrolitică. Pentru hiperkaliemie se va reduce ingestia de potasiu, se vor administra diuretice care elimină potasiul, glucoză intravenos în asociere cu insulină, sau rășini schimbătoare de ioni administrate oral.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Diuretice, agenți care economisesc potasiul, antagoniști ai aldosteronului, codul ATC: C03DA01.

#### Mecanism de acțiune

Fiind un antagonist competitiv al receptorilor pentru aldosteron, spironolactona crește excreția ionilor de sodiu și reduce pierderea de potasiu la nivelul tubului contort distal renal. Acțiunea sa este progresivă și prelungită.

#### *Insuficiență cardiacă severă*

Studiul RALES a fost un studiu multinațional, în dublu-orb, efectuat la 1663 pacienți cu o fracție de ejeție de  $\leq 35\%$ , cu antecedente de 6 luni de insuficiență cardiacă NYHA clasa IV și cu insuficiență cardiacă clasa III-IV la momentul randomizării. Toți pacienții au primit tratament cu un diuretic de ansă, 97% au primit tratament cu un inhibitor ECA și 78% au primit tratament cu digoxină (la momentul realizării acestui studiu, beta-blocantele nu erau utilizate pe scară largă în tratamentul insuficienței cardiace și doar 15% au fost tratați cu un beta-blocant). Pacienții cu o valoare inițială a creatininemiei  $> 2,5$  mg/dl sau cu o creștere recentă de 25% sau cu o valoare inițială a potasemiei  $> 5,0$  mEq/l au fost excluși. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a primi spironolactonă 25 mg oral o dată pe zi sau placebo. La pacienții care au tolerat 25 mg o dată pe zi s-a crescut doza la 50 mg o dată pe zi, indicată din punct de vedere clinic. La pacienții care nu au tolerat 25 mg o dată pe zi, doza a fost redusă la 25 mg la fiecare două zile. Principalul criteriu final de evaluare a studiului RALES a fost timpul până la mortalitatea determinată de toate cauzele. RALES a fost încheiat mai devreme, după o urmărire medie de 24 de luni, din cauza beneficiului semnificativ asupra mortalității, detectat de o analiză intermediară planificată. Spironolactona a redus riscul de deces cu 30% comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ; Interval de încredere 95% la 18-40%). De asemenea, spironolactona a redus semnificativ riscul de deces de cauză cardiacă, în primul rând de moarte subită și de moarte prin insuficiență cardiacă progresivă, precum și riscul de spitalizare pentru cauze cardiace. Modificări în clasa NYHA au fost mai favorabile cu spironolactona. Ginecomastia sau mastodinia au fost raportate la 10% dintre bărbații care au fost tratați cu spironolactonă, comparativ cu 1% dintre bărbații din grupul placebo ( $p < 0,001$ ). Incidența hiperkaliemiei grave a fost scăzută în ambele grupuri de pacienți.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Spironolactona se absoarbe bine pe cale orală și este metabolizată în principal în metaboliții săi activi: metaboliți care conțin sulf (80%) și parțial în canrenonă (20%). Deși timpul de înjumătățire plasmatic al spironolactonei este scurt (1,3 ore), timpul de înjumătățire al metaboliților activi este mai lung (între 2,8 și 11,2 ore).

Eliminarea metaboliților se face în principal pe cale urinară și secundar prin excreție biliară în fecale. După administrarea „a jeun” a 100 mg spironolactonă zilnic timp de 15 zile la voluntari sănătoși, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$ ), concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) și timpul de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) pentru spironolactonă este de 2,6 ore, 80 ng/ml și aproximativ 1,4 ore. Pentru metaboliții 7-alfa-(tiometil) spironolactonă și canrenonă,  $t_{max}$  a fost de 3,2 ore și, respectiv, 4,3 ore,  $C_{max}$  a fost de 391 ng/ml și, respectiv, 181 ng/ml, iar  $t_{1/2}$  a fost de 13,8 ore și, respectiv, 16,5 ore.

Efectul renal după o singură doză de spironolactonă este maxim la 7 ore după administrare, iar efectul persistă cel puțin 24 ore.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

*Carcinogenicitate:* s-a demonstrat că spironolactona produce tumori la șobolani atunci când a fost administrată în doze mari timp îndelungat. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor descoperiri. Totuși, utilizarea pe termen lung a spironolactonei la pacienții tineri necesită o considerare atentă a beneficiilor și riscului potențial.

Spironolactona sau metaboliții săi pot traversa bariera placentară. Sub tratamentul cu spironolactonă, s-a observat feminizarea fetoșilor de sex masculin la șobolan. Spironolactona trebuie folosită la femeile însărcinate doar dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile pentru mamă și făt.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Verospiron 50 mg capsule  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Lactoză monohidrat  
Galben de chinolină (E 104)  
Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină.

Verospiron 100 mg capsule  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Lactoză monohidrat  
Galben amurg (E 110)  
Galben de chinolină (E 104)  
Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.  
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105  
540306 Târgu-Mureș, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Verospiron 50 mg capsule  
11026/2018/01

Verospiron 100 mg capsule  
11027/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII REAUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2018