

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diurocard 50 mg/20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține spironolactonă 50 mg și furosemidă 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu cap și corp transparente, conținând o pulbere compactă, uniformă, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diurocard conține un diuretic cu durată scurtă de acțiune și un antagonist de aldosteron cu durată lungă de acțiune. Este indicat în tratamentul edemelor persistente asociate hiperaldosteronismului secundar care la rândul său poate apărea în insuficiența cronică cardiacă congestivă și ciroza hepatică.

Tratamentul cu Diurocard trebuie rezervat numai cazurilor refractare la diuretic în monoterapie în doze uzuale.

Această combinație în doză fixă trebuie utilizată numai dacă titrarea cu medicamentele componente separate indică faptul că acest medicament este adecvat.

Utilizarea Diurocard în hipertensiunea arterială esențială trebuie limitată la pacienți cu hiperaldosteronism dovedit. Se recomandă ca la acești pacienți această combinație să fie utilizată numai dacă titrarea cu medicamentele componente separate indică faptul că acest medicament este adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrare orală.

Doze

Adulți: 1-4 capsule pe zi.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea medicamentului la copii și adolescenți.

Vârstnici

Eliminarea furosemidei și spironolactonei din organism la această categorie de vârstă se face mai lent.

Mod de administrare

Capsulele se înghit întregi la micul dejun și/sau la prânz cu o cantitate suficientă de lichid (aproximativ un pahar cu apă). Nu se recomandă administrarea seara, datorită creșterii diurezei în timpul nopții, în special la începutul tratamentului.

4.3 Contraindicații

Administrarea de Diurocard este contraindicată în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la furosemidă, spironolactonă, sulfonamide, derivați de sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1;
- pacienți cu hipovolemie sau deshidratare (cu sau fără hipotensiune arterială);
- pacienți cu funcție renală alterată și un clearance la creatinină mai mic de 30 ml/minut și 1,73 m² suprafață corporală, anurie sau insuficiență renală cu anurie care nu răspunde la furosemidă;
- insuficiență renală ca rezultat al intoxicației cu agenți nefrotici sau hepatotici sau insuficiență renală asociată cu comă hepatică;
- hiperpotasemie;
- hipopotasemie severă;
- hiponatriemie severă;
- boala Addison;
- sarcină;
- alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Spironolactona poate determina modificări ale vocii. Trebuie acordată o atenție specială acestei posibilități, atunci când se evaluează inițierea tratamentului la pacienții la care vocea reprezintă o parte importantă a activității profesionale (de exemplu actori, cântăreți, învățători).

Cantitatea de urina excretată trebuie controlată. Pacienții cu obstrucție parțială a căilor urinare, de exemplu pacienții cu hipertrofie de prostată sau tulburări de micțiune, au un risc crescut de dezvoltare a retenției acute și necesită o monitorizare atentă, pentru a menține debitul urinar.

Dacă este cazul, trebuie să se întreprindă măsuri de corectare a hipotensiunii arteriale sau hipovolemiei înainte de începerea terapiei.

În mod particular este necesară o monitorizare atentă la pacienții cu:

- hipotensiune arterială;
- risc de scădere pronunțată a tensiunii arteriale;
- diabet zaharat latent care poate deveni manifest sau la pacienții diabetici la care poate crește necesarul de insulină;
- gută;
- ciroză hepatică asociată cu alterarea funcției renale;
- hipoproteinemie, de exemplu asociată cu sindromul nefrotic (efectul furosemidei poate fi micșorat și poate să crească ototoxicitatea acestuia). Sunt necesare precauții în titrarea dozelor;
- la pacienții tratați cu furosemidă, în special la vârstnici, la pacienții cu alte medicații hipotensoare și la pacienții cu alte afecțiuni care au risc de hipotensiune, poate apărea hipotensiune simptomatică cu amețeli, leșin sau pierderea cunoștinței.

Utilizarea medicamentelor care pot determina hiperkaliemie în asociere cu spironolactonă poate duce la hiperpotasemie severă.

În prezența unui nivel plasmatic crescut de potasiu, administrarea de Diurocard trebuie evitată. Deoarece există riscul de apariție a hiperpotasemiei nu sunt recomandate administrarea concomitentă de triamteren, amilorid, suplimente de potasiu sau antiinflamatoare nonsteroidiene.

Administrarea concomitentă de medicamente care determină hiperkaliemie cu spironolactonă, poate determina o hiperkaliemie severă.

Sunt necesare precauții la pacienții cu predispoziție de apariție a deficitelor electrolitice.

În timpul tratamentului este recomandată monitorizarea frecventă a nivelelor plasmatică ale sodiului, potasiului, creatininei și glucozei. Este necesară în mod particular o monitorizare atentă la pacienții cu risc crescut de dezechilibre electrolitice sau în cazul unei pierderi lichidiene importante. Hipovolemia sau deshidratarea sau orice tulburări electrolitice și acido-bazice trebuie să fie corectate. Acestea pot necesita întreruperea temporară a administrării de Diurocard.

Sunt necesare verificări frecvente ale potasemiei în cazul pacienților cu funcție renală alterată cu un clearance la creatinină mai mic de 60 ml/minut și 1,73 m² suprafață corporală și de asemenea în cazurile de administrare de Diurocard în combinație cu anumite medicamente care pot conduce la creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale potasiului.

Ca parte a măsurilor de prevenție a apariției nefropatiei induse de medicamentele care conțin substanțe de contrast, la pacienții cu risc crescut, furosema nu este recomandat să fie folosit pentru inducerea diurezei.

Utilizare în asociere cu risperidonă

În studiile controlate cu placebo privind risperidona efectuate la pacienții vârstnici cu demență, s-a observat o incidență mai mare a mortalității la pacienții tratați cu furosemidă plus risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 de ani, intervalul de vârstă 75-97) în comparație cu pacienții tratați cu risperidonă în monoterapie (3,1%; vârsta medie 84 ani, intervalul de vârstă 70-96) sau cu furosemidă în monoterapie (4,1%; vârsta medie 80 ani, intervalul de vârstă 67-90). Folosirea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice folosite în doze mici) nu a fost asociată cu observații asemănătoare.

Nu a fost identificat nici un mecanism fiziopatologic pentru a explica această observație și nu s-a observat un model consecvent pentru cauza decesului. Totuși, medicamentul trebuie folosit cu precauție și trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale unui tratament concomitent cu alte diuretice puternice înainte de a se lua decizia de le folosi. Nu a existat o incidență crescută a mortalității printre pacienții care luau alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă. Independent de tratament, deshidratarea a fost un factor global de risc al mortalității și de aceea trebuie evitată la pacienții vârstnici cu demență (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

Există posibilitatea exacerbării sau activării lupusului eritematos sistemic.

Atenționare pentru sportivi

Diurocard poate determina o reacție pozitivă la testele de control antidoping.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dacă Diurocard este luat împreună cu alimente, absorbția spironolactonei este crescută. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este necunoscută.

Pentru a anticipa o scădere pronunțată a tensiunii arteriale, pot fi necesare ajustări ale dozelor de glicozide cardiotonice, diuretice, medicamente antihipertensive sau alte medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale la administrarea concomitentă cu Diurocard. O scădere marcată a tensiunii

arteriale și o deteriorare a funcției renale se observă la administrarea concomitentă a furosemidei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, sau la o creștere a dozelor acestora. Cu cel puțin 3 zile înaintea inițierii sau creșterii dozelor în tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști de receptori pentru angiotensina II, dozele de Diurocard trebuie să fie reduse sau trebuie întreruptă administrarea.

Dacă medicamentul este administrat în combinație cu săruri de potasiu, cu medicamente care reduc excreția potasiului, cu medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene sau cu inhibitori de enzimă de conversie, poate să apară o creștere a concentrației plasmatice a potasiului și hiperpotasemie.

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

Efectele toxice ale medicamentelor nefrotice pot crește la administrarea de diuretice puternice cum este furosemida.

Deoarece sucralfatul reduce absorbția furosemidei de la nivelul tractului intestinal, reducându-i astfel efectul, Diurocard și sucralfatul nu trebuie să fie luate la un interval mai mic de 2 ore unul față de celălalt.

Similar altor diuretice, concentrațiile plasmatice ale litiului pot crește dacă acesta este administrat concomitent cu Diurocard, rezultând o creștere a toxicității litiului, incluzând efectele cardiotoxice și nefrotice. De aceea este recomandată o monitorizare atentă a concentrației plasmatice a litiului, iar dacă este necesară administrarea litiului, doza trebuie să fie ajustată corespunzător.

Risperidonă: Asocierea furosemidei sau a altui diuretic puternic cu risperidona necesită prudență și inițierea tratamentului asociat trebuie făcută numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc. Vezi pct.4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” referitoare la mortalitatea crescută la vârstnici cu demență care primesc concomitent risperidonă.

Levotiroxina: doze mari de furosemidă pot inhiba legarea hormonilor tiroidieni de proteinele transportoare și, prin urmare, pot duce la o creștere tranzitorie inițială a hormonilor tiroidieni liberi, urmată de o scădere a concentrație plasmatice totale de hormoni tiroidieni. Concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni trebuie monitorizată.

Anumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu indometacin, acid acetilsalicilic) pot să scadă eficacitatea Diurocard și pot determina insuficiență renală acută în cazurile hipovolemiei sau deshidratării preexistente.

Toxicitatea salicilaților poate să fie crescută de Diurocard. În unele cazuri Diurocard poate diminua efectele altor medicamente (de exemplu efectele antidiabeticelor și aminelor vasopresoare) și câteodată să potențeze acțiunea lor (de exemplu salicilați, teofiline și relaxante musculare de tip curara).

Diurocard poate să potențeze efectul ototoxic al aminoglicozidelor și al altor medicamente ototoxice. Deoarece pot conduce la o afectare ireversibilă, aceste medicamente trebuie folosite împreună cu Diurocard numai în cazuri întemeiate medical.

Dacă cisplatina și furosemida sunt administrate concomitent există riscul de apariție a efectelor ototoxice. În plus, efectul nefrotic al cisplatinei poate fi crescut dacă furosemida nu este administrată în doze mici (de exemplu 40 mg la pacienții cu funcție renală normală) și în caz de echilibru hidroelectrolitic atunci când este folosită pentru diureză forțată în timpul tratamentului cu cisplatină.

Spironolactona poate produce creșterea concentrației plasmatice a digoxinei. Anumite dezechilibre hidroelectrolitice (hipopotasemia, hipomagnezemia) pot crește toxicitatea anumitor medicamente (de exemplu medicamentele digitale și cele care induc sindromul de interval QT prelungit).

Efectul medicamentului Diurocard poate fi diminuat la administrarea concomitentă de fenitoină.

Administrarea în asociere de carbamazepină sau aminoglutetimidă poate crește riscul de apariție a hiponatremiei.

Administrarea în asociere de corticosteroidi poate determina retenția de sodiu.

Atât spironolactona, cât și carbenoxolona pot afecta acțiunea celeilalte substanțe. Din acest punct de vedere lemnul dulce în cantități mari acționează în manieră similară cu carbenoxolona.

Corticosteroidii, carbenoxolona, lemnul dulce, β_2 simpatomimetice în cantități mari și folosirea îndelungată a laxativelor, reboxetină și amfotericină pot crește riscul apariției hipopotasemiei.

Probenecidul, metotrexatul și alte medicamente care, asemănător cu furosemida, suferă secreție tubulară importantă, pot reduce efectul medicamentului Diurocard. Furosemida poate scădea eliminarea renală a acestor medicamente. În caz de tratament cu doze mari (în particular cu furosemidă și alte medicamente), poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice și creșterea riscului de reacții adverse datorate furosemidei sau medicației concomitente.

Afectarea funcției renale poate să apară la pacienții cărora li se administrează tratament în asociere cu furosemidă și anumite cefalosporine în doze mari.

Administrarea furosemidei în asociere cu ciclosporină determină creșterea riscului de apariție a artritei gutoase.

Hiperkaliemia poate apare în cadrul acidozei metabolice hiperclorémice la pacienții cărora li se administrează Diurocard concomitent cu colestiramină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale au demonstrat că, în general, furosemida nu are efecte dăunătoare asupra sarcinii. Există dovezi clinice asupra siguranței folosirii medicamentului în cel de-al treilea trimestru de sarcină; totuși furosemida traversează bariera placentară.

Spironolactona sau metaboliții săi pot traversa bariera placentară. Studiile pe animale au demonstrat feminizarea organelor genitale la puii de sex masculin. La om, au fost raportate efecte anti-androgenice cu riscul apariției de organe genitale externe ambigue la nou-născuții de sex masculin (vezi pct. 4.3).

Diurocard nu trebuie să fie folosit în timpul sarcinii decât în cazul unor motive medicale bine întemeiate. Tratamentul în timpul sarcinii necesită monitorizarea creșterii fetale.

Alăptarea

Furosemida trece în laptele matern și poate inhiba lactația.

Canrenona, un metabolit al spironolactonei, apare în laptele matern și de aceea Diurocard nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct.4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Scăderea atenției poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest lucru se aplică în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Efectele adverse au fost clasificate în funcție de frecvență folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$; $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$; $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10,000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Furosemida este în mod obișnuit bine tolerat.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută:

Deprimarea măduvei osoase a fost raportată ca și complicație rară - impune oprirea tratamentului.

Ocazional, poate apărea trombocitopenie; în cazuri rare, leucopenie și în cazuri izolate, agranulocitoză, anemie aplastică sau anemie hemolitică. Eozinofilia este rară.

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută:

parestezie.

Amețeli, lipotimie și pierderea cunoștinței (determinate de hipotensiune arterială simptomatică).

Poate să apară encefalopatie hepatică la pacienții cu insuficiență hepatocelulară (vezi pct. 4.3).

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Cu frecvență necunoscută:

Valoarea calciului seric poate fi redusă; în cazuri foarte rare s-a observat tetanie.

Nefrocalcinoză/nefrolitiază a fost raportată la prematuri.

Creșterea producției de urină poate provoca sau agrava manifestările la pacienții cu obstrucție a fluxului urinar. Astfel, retenția acută a urinei cu posibile complicații secundare poate să apară, de exemplu, la pacienții cu tulburări de golire a vezicii urinare, cu hiperplazie de prostată sau cu îngustări ale uretrei.

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută:

Tulburări de auz și tinitus, deși de obicei tranzitorii, pot apare în cazuri rare, în special la pacienții cu insuficiență renală, hipoproteinemie (de exemplu, în sindromul nefrotic) și/sau atunci când furosemida a fost administrată prea repede pe cale intravenoasă.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$):

Au fost raportate cazuri de surditate (uneori ireversibilă) după administrarea orală sau iv a furosemidei.

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută:

Furosemida poate determina scădere a tensiunii arteriale care, în cazul în care este pronunțată, poate determina semne și simptome cum sunt afectarea concentrării și reacții precum: senzație de leșin, senzație de presiune în cap, cefalee, amețeli, somnolență, slăbiciune, tulburări de vedere, xerostomie, intoleranță ortostatică.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută:

În cazuri izolate, poate să apară colestază intrahepatică, o creștere a transaminazelor hepatice sau pancreatită acută.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută:

Incidența reacțiilor alergice, precum: erupții cutanate, fotosensibilitate, vasculită, febră sau nefrită interstițială, este foarte mică, dar atunci când acestea apar, tratamentul trebuie întrerupt. Pot să apară ocazional afecțiuni cutanate și mucoase, ca de exemplu: prurit, urticarie, erupții cutanate sau alte leziuni buloase, eritem polimorf, pemfigoid bulos, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită exfoliativă și purpură.

Pot apărea pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG) și DRESS (erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice).

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută:

Ca și în cazul altor diuretice, echilibrul electroliților și al apei poate fi perturbat ca urmare a diurezei după tratament prelungit.

Furosemida duce la creșterea excreției de sodiu și de clorură și în consecință de apă. În plus excreția altor electroliți (în special calciu și magneziu) este crescută. Cele două substanțe active exercită influențe opuse asupra excreției de potasiu. Concentrația serică a potasiului poate scădea, în special la începutul tratamentului (datorită debutului mai devreme a acțiunii furosemidei) deși în mod particular, concentrația de potasiu crește la continuarea tratamentului (datorită debutului ulterior a acțiunii spironolactonei), în special la pacienții cu insuficiență renală.

Tulburările electrolitice simptomatice și alcaloza metabolică pot apare sub forma unui deficit electrolitic crescând treptat sau, de exemplu, în cazul în care doze mai mari de furosemidă sunt administrate la pacienții cu funcție renală normală, sub forma de pierderi electrolitice severe acute. Semnele de avertizare ale tulburărilor electrolitice includ: sete crescută, dureri de cap, hipotensiune arterială, confuzie, crampe musculare, tetanie, slăbiciune musculară, tulburări ale ritmului cardiac și simptome gastro-intestinale. În caz de puls neregulat, oboseală sau slăbiciune musculară (de exemplu în picioare), o atenție deosebită trebuie să se acorde posibilității de hiperkaliemie. Alcaloza metabolică pre-existentă (de exemplu în ciroza hepatică decompensată), poate fi agravată de tratamentul cu furosemidă. Sindromul pseudo-Bartter poate apare în contextul abuzului și/sau utilizare pe termen lung a furosemidei.

Tulburările echilibrului electrolitic, în special în cazul în care sunt pronunțate, trebuie corectate.

Acțiunea diuretică poate duce sau contribui la hipovolemie și deshidratare, în special la pacienții vârstnici. Pot apărea amețeli sau crampe la nivelul picioarelor în contextul hipovolemiei, deshidratării sau a hiperkaliemiei.

Pentru a evita acestea, este important să se compenseze eventualele pierderi nedorite de lichid (de exemplu, prin vărsături sau diaree, sau prin transpirație intensă). Depleția severă de lichide poate duce la hemoconcentrație cu tendință de a dezvolta tromboză.

Nivelul de colesterol și trigliceride plasmatice pot crește în timpul tratamentului cu furosemidă. În timpul tratamentului pe termen lung, acestea vor reveni la normal, de obicei în termen de șase luni.

Toleranța la glucoză poate scădea cu furosemida. La pacienții cu diabet zaharat acest lucru poate duce la o deteriorare a controlului metabolic; poate deveni manifest diabetul zaharat latent.

Similar altor diuretice, tratamentul cu furosemidă poate duce la creșteri tranzitorii în sânge ale creatininei și a concentrației de uree. Nivelurile serice de acid uric pot crește și pot apărea atacuri de gută.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută:

Rareori apar reacții severe anafilactice sau anafilactoide (de exemplu cu șoc).

Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută:

Pot să apară reacții secundare minore, cum sunt greață, stare generală de rău sau tulburări gastrice (vărsături sau diaree), dar nu sunt de obicei suficient de severe pentru a necesita întreruperea tratamentului.

S-a raportat că spironolactona induce intoleranță gastrointestinală. Au fost raportate rareori ulcere gastrice (uneori cu sângerare). Spironolactona poate provoca, de asemenea, somnolență, dureri de cap, ataxie și confuzie mentală.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui

Cu frecvență necunoscută:

Din cauza asemănării sale chimice cu hormonii sexuali, spironolactona poate determina sensibilitate crescută a mameloanelor la atingere. Mastodinia dependentă de doză și ginecomastia reversibilă pot apare la ambele sexe. Eruptii cutanate maculopapulare sau eritematoase au fost raportate rar, ca și manifestările androgenice ușoare, cum sunt hirsutismul și tulburările ciclului menstrual. La bărbați, potența poate fi uneori afectată.

Dacă furosemda este administrat la copiii prematuri în primele săptămâni de viață, aceasta poate crește riscul de persistență a canalului arterial.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută:

Rar, spironolactona poate duce la modificări vocale sub formă de răgușeală și îngroșarea vocii (la femei) sau creșterea tonalității (la bărbați). La unii pacienți aceste modificări vocale persistă chiar și după ce Diurocard a fost întrerupt.

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

Tabloul clinic în supradozarea acută sau cronică depinde în primul rând de extensia și de consecințele pierderii de lichide și electroliți, de exemplu hipovolemie, deshidratare, hemoconcentrare, aritmii cardiace datorate diurezei excesive. Simptomele ale acestor tulburări includ hipotensiune arterială severă (până la șoc), insuficiență renală acută, tromboză, stări delirante, paralizie flască, apatie și confuzie.

Tratamentul trebuie să vizeze o înlocuire a lichidelor pierdute și corectarea dezechilibrului electrolitic. Împreună cu prevenția și tratarea complicațiilor severe rezultate din aceste tulburări și alte efecte asupra organismului (de exemplu hiperpotasemia), aceste acțiuni corective pot necesita monitorizare medicală intensivă, generală și specifică (de exemplu favorizarea eliminării potasiului).

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru furosemdă. Dacă ingestia a avut loc recent, se încearcă să se limiteze absorbția sistemică a substanței active prin măsuri precum lavaj gastric sau administrarea de cărbune activat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de diuretice puternice (de ansă) și diuretice care economisesc potasiul. Cod ATC:C03EB01

Furosemidă: Furosemida este un derivat sulfonamidbenzoic din grupul diureticelor de ansă cu acțiune saluoretică intensă. La doze terapeutice obișnuite, odată ajunsă în lumenul tubular, acționează în principal la nivelul epiteliului porțiunii ascendente a ansei Henle, unde inhibă reabsorbția sodiului și a clorului, crescând astfel excreția acestora și a apei. Furosemida acționează și la nivelul tubului contort proximal inhibând reabsorbția izoosmotică. Diureza indusă de furosemidă este intensă, cu un volum mare de urină izotonă sau ușor hipotonă, cu reacție acidă, bogată în ioni de sodiu, potasiu, clor, magneziu, calciu, hidrogen și amoniu. Acțiunea saluoretică crește direct proporțional cu doza administrată și persistă chiar în cazul insuficienței renale. Furosemida crește fluxul sanguin renal fără să mărească filtrarea glomerulară și redistribuie sângele de la medulară către corticala rinichiului. Acest efect este atribuit stimulării de prostaglandine și renină.

Spironolactonă: Spironolactona este un steroid cu structură asemănătoare cu a aldosteronului (hormon corticosuprarenalian) și acționează ca un antagonist competitiv la nivelul porțiunii distale a tubului contort renal. Crește excreția de sodiu și apă și reduce excreția de potasiu având ca rezultat clinic creșterea diurezei și scăderea tensiunii arteriale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Spironolactona

Spironolactona este un antagonist competitiv al aldosteronului; crește excreția de sodiu în timp ce reduce pierderea de potasiu la nivelul tubului contort distal. Are o acțiune lentă și prelungită, răspunsul maxim fiind atins, în mod obișnuit, după 2-3 zile de tratament.

Absorbție: Absorbția spironolactonei este variabilă datorită solubilității scăzute. Prin micronizarea substanței active în comprimate s-a îmbunătățit absorbția. De asemenea absorbția este îmbunătățită dacă medicamentul este administrat după masă, probabil datorită încetinirii golirii conținutului gastric, alimentele promovând dezintegrarea comprimatului și se îmbunătățește disoluția medicamentului. Mai mult, acizii biliari secretați ca răspuns la prezența alimentelor în tractul digestiv, dizolvă spironolactona, deoarece aceasta este foarte lipofilă. Formulele de spironolactonă disponibile actual sunt bine absorbite din tractul gastro-intestinal și biodisponibilitatea medicamentului depășește 90%.

Distribuție: Spironolactona se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de aproximativ 90%, iar volumul de distribuție nu este cunoscut.

Metabolizare: Spironolactona este rapid și extensiv metabolizată la canrenonă (metabolitul activ), 7 α tiometilspironolactonă (metabolitul majoritar) și alți metaboliți care conțin sulf. Aceștia împreună cu medicamentul netransformat contribuie la acțiunea anti-mineralocorticoidă.

Eliminare: Metaboliții sunt eliminați în principal pe cale renală, secundar având loc excreție la nivel biliar. În urină medicamentul în stare nativă se găsește într-o cantitate minimă sau chiar deloc.

Furosemidă

Furosemida este un diuretic cu acțiune scurtă; în mod obișnuit, diureza începe în decurs de 1-2 ore și durează 4-6 ore

Absorbție: Furosemida este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal după administrarea orală. Efectul diuretic al furosemidei se instalează într-o oră de la administrarea orală și efectul maxim este în prima sau a doua oră de la administrare. Durata acțiunii este de 4-6 ore dar poate continua până la 8 ore. La administrarea orală la voluntari sănătoși biodisponibilitatea medie a medicamentului este de aproximativ 52%, dar intervalul este larg de la 27-80%. Alimentele reduc biodisponibilitatea furosemidei cu aproximativ 30%.

Distribuție: În plasmă furosemida este extensiv legat de proteinele plasmatiche, în principal de albumină. Frația de medicament nelegată este de aproximativ 2-4% la doze terapeutice. Volumul de distribuție este 170-270 ml/kg.

Metabolizare: Furosemida este parțial metabolizată la glucuronid conjugat care este excretat în bilă și urină. Procentul excretat în urină ca și glucuronid conjugat este de 7-15%. Glucuronidul este inactiv.

Eliminare: Excreția urinară este asigurată atât prin filtrare glomerulară, cât și secreție tubulară proximală, împreună reprezentând aproximativ 2/3 din doza administrată, restul fiind eliminat prin fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate:

S-a observat că spironolactona poate produce tumori la șobolan când este administrată în doze mari pe o perioadă lungă de timp. Semnificația acestor observații referitoare la folosirea în clinică nu este sigură. Totuși, folosirea timp îndelungat a spironolactonei la pacienții tineri necesită o evaluare atentă a beneficiilor față de riscurile potențiale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Manitol Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă
Stearat de magneziu

Capsula:

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44B, sector 3, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12842/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019