

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spironolactonă Gemax Pharma 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține spironolactonă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 71,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă (diametru aproximativ 8,1 mm), inscripționate cu „AD” pe o față și netede pe cealaltă față, având miros slab de mentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul edemului refractar asociat cu insuficiența cardiacă congestivă, cirozei hepatice cu ascită și edem, ascitei neoplazice, sindromului nefrotic, diagnosticul și tratamentul aldosteronismului primar, hipertensiunii arteriale esențiale.

Copiii trebuie să fie tratați numai sub îndrumarea unui medic pediatru. Datele disponibile la copii și adolescenți sunt limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Insuficiență cardiacă congestivă: Doza uzuală este 100 mg/zi. În cazurile complicate sau severe, doza poate fi crescută treptat până la 200 mg/zi. Când edemul este controlat, doza de întreținere uzuală este de 75 mg/zi până la 200 mg/zi.

Insuficiență cardiacă severă în asociere cu terapia standard (clasa III-IV NYHA): Pe baza studiului randomizat de evaluare a spironolactonei, tratamentul în asociere cu terapia standard trebuie inițiat cu o doză de spironolactonă de 25 mg o dată pe zi la pacienții cu potasemie ≤ 5 mEq/L și creatininemie $\leq 2,5$ mg/dl. Pacienților care tolerează 25 mg o dată pe zi li se poate crește doza la 50

mg o dată pe zi, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Pacienților care nu tolerează 25 mg o dată pe zi li se poate reduce doza prin administrarea unei doze de 25 mg o dată la două zile. Vezi pct. 4.4 pentru informații privind monitorizarea potasiului seric și a creatininei serice.

Ciroză hepatică cu ascită și edeme: Dacă raportul urinar Na^+/K^+ este mai mare de 1, se administrează 100 mg/zi. Dacă raportul este mai mic de 1, se administrează de la 200 mg/zi până la 400 mg/zi. Doza de întreținere trebuie stabilită individual.

Ascită neoplazică: Doza inițială uzuală este de la 100 mg/zi până la 200 mg/zi. În cazuri severe, doza poate fi crescută treptat până la 400 mg/zi. Când edemul este controlat, doza de întreținere trebuie stabilită individual.

Sindrom nefrotic: Doza uzuală este de la 100 mg/zi până la 200 mg/zi. Nu s-a dovedit că spironolactona are efect antiinflamator sau că influențează procesul patologic de bază. Utilizarea sa este recomandată numai dacă glucocorticoizii în monoterapie nu sunt suficient de eficace.

Diagnosticul și tratamentul aldosteronismului primar: Spironolactonă Gemax Pharma poate fi utilizată ca test inițial de diagnostic pentru furnizarea de dovezi prezumptive de hiperaldosteronism primar la pacienții cu regim alimentar normal.

Testul lung: Spironolactonă Gemax Pharma se administrează în doză zilnică de 400 mg timp de 3 până la 4 săptămâni. Corectarea hipopotasemiei și a hipertensiunii arteriale oferă o dovadă prezumptivă pentru diagnosticul hiperaldosteronismului primar.

Testul scurt: Spironolactonă Gemax Pharma se administrează în doză zilnică de 400 mg, timp de 4 zile. Dacă potasiul seric crește în timpul administrării de Spironolactonă Gemax Pharma, dar scade când administrarea de Spironolactonă Gemax Pharma este întreruptă, atunci trebuie luat în considerare un diagnostic prezumptiv de hiperaldosteronism primar.

După ce a fost stabilit diagnosticul de hiperaldosteronism prin mai multe metode de testare specifice, Spironolactonă Gemax Pharma poate fi administrată în doze zilnice de la 100 mg până la 400 mg în cadrul pregătirii pentru intervenția chirurgicală. Pentru pacienții la care intervenția chirurgicală nu este considerată potrivită, Spironolactonă Gemax Pharma poate fi administrată ca tratament de întreținere pe termen lung la cea mai mică doză eficace determinată individual pentru fiecare pacient.

Hipertensiune arterială esențială: Doza uzuală este de la 50 mg/zi până la 100 mg/zi, care, în cazuri complicate sau severe, poate fi crescută treptat până la 200 mg/zi, la intervale de 2 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat timp de 2 săptămâni sau mai mult deoarece este posibil să nu apară un răspuns adecvat înainte de această perioadă. Ulterior, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului la tratament.

Vârșnici

Se recomandă inițierea tratamentului cu cea mai mică doză și creșterea treptată a dozelor, după cum este necesar pentru a obține beneficiul maxim. Se recomandă precauție în cazul insuficienței hepatice severe și insuficienței renale severe deoarece acestea pot altera metabolizarea și excreția medicamentului.

Copii și adolescenți

Doza zilnică inițială trebuie să furnizeze 1-3 mg de spironolactonă per kilogram corp, administrată fracționat. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul terapeutic și toleranță (vezi pct. 4.3 și 4.4). Copiii trebuie să fie tratați numai sub îndrumarea unui medic pediatru. Datele disponibile la copii și adolescenți sunt limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Este recomandată administrarea de Spironolactonă Gemax Pharma 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 renală semnificativă, anurie
- Boală Addison
- Hiperpotasemie
- Administrare concomitentă de eplerenonă
- Insuficiență renală moderată până la severă la copii și adolescenți.

Spironolactonă Gemax Pharma nu trebuie administrată concomitent cu alte diuretice care economisesc potasiul, iar suplimentele cu potasiu nu trebuie administrate de rutină împreună cu Spironolactonă Gemax Pharma, deoarece poate fi indusă hiperpotasemia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea concomitentă a spironolactonei cu alte diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, antagoniști ai aldosteronului, heparină, heparină cu greutate moleculară mică sau alte medicamente sau afecțiuni cunoscute că determină hiperpotasemie, suplimente cu potasiu, un regim alimentar bogat în potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, poate duce la hiperpotasemie severă.

Hiperpotasemia poate, de asemenea, să apară la pacienții cu funcție renală afectată. Aceasta poate determina aritmii cardiace, uneori fatale.

Administrarea acestui medicament concomitent cu glicozizi cardiotonici sau cu medicamente hipotensoare poate necesita ajustarea dozelor acestor medicamente.

În timpul utilizării medicamentului pot apărea creșteri reversibile ale ureei serice, în special în cazul funcției renale afectate.

Hiponatremia de diluție poate apărea în asocieră cu alte diuretice.

Pacienții care sunt tratați cu acest medicament necesită supraveghere regulată cu monitorizarea stării de echilibru hidro-electrolitic. Se recomandă evaluarea periodică a electroliților serici din cauza posibilității apariției hiperpotasemiei, hiponatremiei și a posibilei creșteri tranzitorii a azotemiei (azotul ureic seric, AUS), în special la vârstnici și/sau la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică preexistentă.

Acest medicament trebuie utilizat numai cu precauție deosebită la pacienții vârstnici sau la pacienții cu obstrucție potențială a tractului urinar sau cu afecțiuni care le influențează echilibrul electrolitic precar.

Spironolactona poate induce ginecomastie și tulburări ale ciclului menstrual.

La unii pacienți cu ciroză hepatică decompensată a fost raportată acidoză metabolică hipercloremică reversibilă, de obicei în asocieră cu hiperpotasemie, chiar și atunci când funcția renală este normală.

Hiperpotasemie la pacienții cu insuficiență cardiacă severă

Hiperpotasemia poate fi fatală. Este esențială monitorizarea și determinarea potasiului seric la pacienții cu insuficiență cardiacă severă aflați în tratament cu spironolactonă. Trebuie evitată utilizarea altor diuretice care economisesc potasiul. Trebuie evitată utilizarea suplimentelor cu potasiu administrate oral la pacienții cu valori ale potasiului seric >3,5 mEq/L. Se recomandă monitorizarea potasiului și a creatininei la o săptămână după inițierea sau creșterea dozei de spironolactonă, lunar în primele 3 luni, apoi trimestrial timp de un an, iar apoi la fiecare 6 luni. Opriți sau întrerupeți tratamentul dacă potasiul seric este >5 mEq/L sau creatinina serică >4 mg/dL (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Diureticele care economisesc potasiul trebuie utilizate cu prudență la copiii și adolescenții hipertensivi cu insuficiență renală ușoară din cauza riscului de hiperpotasemie. (Spironolactona este contraindicată la copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă; vezi pct. 4.3).

Acest medicament conține lactoză. 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă a medicamentelor cunoscute că determină hiperpotasemie cu spironolactona poate duce la hiperpotasemie severă. În plus, utilizarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) cu spironolactonă poate duce la hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic.

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

S-a raportat că spironolactona crește concentrația serică a digoxinei și că interferează cu anumite metode de determinare ale concentrațiilor serice ale digoxinei. La pacienții care primesc tratament cu digoxină și spironolactonă, efectul terapeutic va fi monitorizat prin alte teste de laborator decât determinarea concentrațiilor serice ale digoxinei, cu excepția cazului în care s-a demonstrat că metoda de testare utilizată pentru digoxină nu este afectată de tratamentul cu spironolactonă.

Dacă se dovedește că este necesar să se corecteze doza de digoxină, pacienții trebuie supravegheați cu atenție pentru a observa efectul crescut sau scăzut al digoxinei.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a carbenoxolonei sau a sărurilor de litiu.

La pacienții cărora li s-a administrat spironolactonă concomitent cu clorură de amoniu sau colestiramină a fost raportată acidoză metabolică datorată hiperpotasemiei.

Când se adaugă Spironolactonă Gemax Pharma la schema de tratament apare potențarea efectului altor medicamente diuretice și antihipertensive astfel încât poate fi necesară reducerea dozei acestora cu aproximativ 50%, ulterior dozele fiind ajustate după cum este necesar. Administrarea concomitentă cu glicozizi cardiotonici poate necesita ajustarea dozelor acestor medicamente.

Întrucât inhibitorii ECA scad producția de aldosteron, aceștia nu se vor administra de rutină împreună cu Spironolactonă Gemax Pharma, în special la pacienții cu afectare renală importantă.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, cum este aspirina, indometacinul și acidul mefenamic, pot micșora eficacitatea natriuretice a diureticelor din cauza inhibării sintezei intrarenale a prostagladinelor și, totodată, s-a demonstrat că acestea micșorează și efectul diuretic al spironolactonei.

Spironolactona scade reactivitatea vasculară la noradrenalină.

Pacienții supuși anesteziei regionale sau generale în timp ce urmează tratament cu Spironolactonă Gemax Pharma vor fi supravegheați cu atenție.

Spironolactona îmbunătățește metabolismul antipirinei.

Spironolactona se leagă de receptorii androgenici și poate crește nivelul antigenului specific prostatic (PSA) la pacienții cu cancer de prostată tratați cu abirateronă. Nu se recomandă utilizarea împreună cu abirateronă.

În determinările fluorimetrice, spironolactona poate interfera în estimarea compușilor cu caracteristici de fluorescență similare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii efectuate la femeile însărcinate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Spironolactona trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Metabolitul canrenonă este detectat în laptele matern, în consecință trebuie evitată alăptarea la sugari în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Studiile la animale sugerează că spironolactona poate afecta fertilitatea (vezi pct. 5.3).

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

La unii pacienți au fost raportate somnolență și amețeli. Se recomandă precauție atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje până la stabilizarea răspunsului la tratamentul inițial.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în studiile clinice și raportate în timpul tratamentului cu spironolactonă cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Tumoră benignă mamară (la bărbați)	
Tulburări hematologice și limfatice				Agranulocitoză, Leucopenie, Trombocitopenie, Anemie, Purpură, Eozinofilie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperpotasemie		Dezechilibru electrolitic	
Tulburări psihice		Stare de confuzie		Modificări ale libidoului
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli		Cefalee, Somnolență, Ataxie, Letargie
Tulburări gastro-intestinale		Greață		Tulburări gastro-intestinale
Tulburări hepatobiliare			Anomalii ale funcției hepatice	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, Erupecie cutanată	Urticarie	Necroliză epidermică toxică (NET), Sindrom Stevens-Johnson, Reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), Alopecie, Hipertricoză, Pemfigoid
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Afectare renală acută		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Ginecomastie*, Dureri mamare**	Tulburări menstruale	Impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Stare generală de rău		Febră indusă de medicamente

* Ginecomastia poate să apară în cursul tratamentului cu spironolactonă. Afecțiunea pare a fi dependentă atât de doză, cât și de durata tratamentului cu spironolactonă, fiind în mod normal reversibilă la întreruperea administrării. În cazuri rare, o anumită mărime a sânelor poate persista și după oprirea tratamentului.

**În studiile clinice, au fost raportate dureri la nivelul sânelui mai frecvent la bărbați decât la femei.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut se poate manifesta prin somnolență, confuzie mentală, greață, vărsături, amețeli, diaree sau erupție cutanată maculo-papuloasă sau eritematoasă. Poate să apară deshidratarea.

Pot fi induse hiponatremia sau hiperpotasemia, dar este puțin probabil ca aceste efecte să fie asociate cu supradozajul acut. Simptomele de hiperpotasemie se pot manifesta ca parestezie, slăbiciune, paralizie flască sau spasme musculare și se pot diferenția clinic de hipopotasemie cu dificultate. Modificările electrocardiografice exprimă cele mai precoce și specifice semne ale dezechilibrului valorilor potasiului seric. Nu a fost identificat niciun antidot specific. Se va întrerupe administrarea

spironolactonei. Se poate anticipa ameliorarea stării generale odată cu întreruperea administrării medicamentului. Se recomandă măsuri generale de susținere cu înlocuirea lichidelor și a electroliților pierduți. Pentru readucerea la normal a valorilor crescute ale potasiului se reduce aportul de potasiu, se administrează diuretice care elimină potasiul și glucoză intravenos, tamponată cu insulină obișnuită, sau rășini schimbătoare de ioni administrate pe cale orală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice care economisesc potasiul, codul ATC: C03DA01

Mecanism de acțiune

Spironolactona, antagonist competitiv al aldosteronului, crește excreția de sodiu în timp ce reduce eliminarea de potasiu la nivelul tubului renal distal. Are o acțiune graduală și de lungă durată, cu atingerea răspunsului maxim în general după 2 până la 3 zile de tratament. De obicei, asocierea spironolactonei cu un diuretic obișnuit, cu efect pe tubul renal proximal, intensifică diureza fără pierderi excesive de potasiu.

Eficacitate clinică și siguranță

Insuficiență cardiacă severă

Studiul randomizat de evaluare a spironolactonei a fost un studiu multinațional, dublu-orb, efectuat pe 1663 pacienți având o fracție de ejeție $\leq 35\%$, cu antecedente de insuficiență cardiacă clasa IV NYHA în ultimele 6 luni și insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA la momentul randomizării. Tuturor pacienților li s-a cerut să includă în tratament un diuretic de ansă și, dacă tolerează, un inhibitor ECA. Pacienții cu valori inițiale ale creatininei serice $>2,5$ mg/dL sau cu o creștere recentă de 25% a creatininei sau cu valori inițiale ale potasiului seric >5 mEq/L au fost excluși din studiu. Pacienții au fost randomizați 1:1 cu spironolactonă 25 mg administrată oral în doză zilnică unică sau cu placebo. Pacienților care au tolerat doza de 25 mg o dată pe zi li s-a crescut doza la 50 mg o dată pe zi, conform recomandărilor clinice. Pacienților care nu au tolerat doza de 25 mg o dată pe zi li s-a redus doza la 25 mg o dată la două zile. Obiectivul final principal al acestui studiu a fost timpul până la deces, indiferent de cauză.

Studiul randomizat de evaluare a spironolactonei a fost încheiat mai devreme, după o perioadă de urmărire medie de 24 luni, datorită beneficiului semnificativ în ceea ce privește riscul de deces detectat de o analiză intermediară planificată. Spironolactona a redus riscul de deces cu 30% comparativ cu placebo ($p < 0,001$; 95% interval de încredere 18% - 40%). Spironolactona a redus riscul de deces cardiac, în principal de moarte subită și de deces cauzat de insuficiență cardiacă progresivă cu 31% comparativ cu placebo ($p < 0,001$; 95% interval de încredere 18% - 42%).

De asemenea, spironolactona a redus și riscul de spitalizare din cauze cardiace (definit ca agravare a insuficienței cardiace, angină, aritmii ventriculare sau infarct miocardic) cu 30% ($p < 0,001$; 95% interval de încredere 18% - 41%). Modificările la nivel de clasă NYHA au fost mai favorabile în cazul spironolactonei: în grupul cu spironolactonă, clasa NYHA la finalul studiului s-a îmbunătățit la 41% dintre pacienți și s-a agravat la 38%, comparativ cu îmbunătățirea la 33% și agravarea la 48% din grupul placebo ($p < 0,001$).

Copii și adolescenți

Există o lipsă de informații consistente provenind din studiile clinice realizate cu spironolactonă la copii. Aceasta rezultă din mai mulți factori: numărul mic de studii efectuate la copii și adolescenți, utilizarea spironolactonei în asociere cu alte medicamente, numărul mic de pacienți evaluați în fiecare studiu și diferitele indicații studiate. Recomandările privind dozele la copii și adolescenți se bazează pe experiența clinică și pe studiile de caz documentate în literatura științifică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Spironolactona este bine absorbită pe cale orală și este metabolizată în principal la metaboliți activi: metaboliți care conțin sulf (80%) și parțial canrenonă (20%). Deși timpul de înjumătățire plasmatic al

spironolactonei este scurt (1,3 ore), timpul de înjumătățire plasmatic al metaboliților activi este mai lung (variind între 2,8 și 11,2 ore).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice cu privire la utilizarea medicamentului la copii și adolescenți. Recomandările privind dozajul la copii și adolescenți se bazează pe experiența clinică și pe studiile de caz documentate în literatura științifică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Spironolactona administrată pe cale orală s-a dovedit a fi un tumorigen în cadrul studiilor de administrare alimentară efectuate la șobolan, efectele sale proliferative manifestându-se la nivelul organelor endocrine și al ficatului. Într-un studiu cu o durată de 18 luni în care s-au utilizat doze de aproximativ 50, 150 și 500 mg/kg corp/zi (aproximativ 1x, 4x și, respectiv, 12x doza zilnică maximă recomandată la om de 400 mg/zi raportată la aria suprafeței corporale) s-au înregistrat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale adenoamelor benigne de la nivelul tiroidei și testiculelor și, la șobolanii masculi, o creștere dependentă de doză a modificărilor proliferative la nivelul ficatului (include hepatocitomegalie și noduli hiperplazici). În studiile cu durata de 24 de luni în care șobolanilor li s-au administrat doze de aproximativ 10, 30, 100 și 150 mg/kg corp/zi de spironolactonă (aproximativ 0,2x, 0,7x și, respectiv, 2x doza zilnică maximă recomandată de 400 mg/zi raportată la suprafața corporală), variabilitatea efectelor proliferative a inclus creșterea semnificativă a incidenței adenoamelor hepatocelulare și tumorilor testiculare cu celule interstițiale la masculi și creșteri semnificative a incidenței adenoamelor și carcinoamelor tiroidiene cu celule foliculare la ambele sexe. A existat, de asemenea, o creștere semnificativă statistic a incidenței polipilor stromali endometriali uterini benigni la femele.

La șobolanii hrăniți cu doze zilnice de canrenoat de potasiu (un compus similar din punct de vedere chimic cu spironolactona și al cărui metabolit principal, canrenona, este, de asemenea, o componentă majoritară a spironolactonei la om) s-a observat o incidență a leucemiei mielocitice în funcție de doză (peste 30 mg/kg/zi) pe o perioadă de 1 an. În studiile cu o durată de 2 ani la șobolani, administrarea orală de canrenoat de potasiu a fost asociată cu leucemie mielocitară și tumori hepatice, tiroidiene, testiculare și mamare.

Genotoxicitate

Nici spironolactona, nici canrenoatul de potasiu nu au produs efecte mutagene în testele efectuate la bacterii sau drojdii. În absența activării metabolice, nici spironolactona și nici canrenoatul de potasiu nu s-au dovedit a fi mutagene în testele efectuate *in vitro* la mamifere. În prezența activării metabolice, spironolactona a fost raportată ca fiind negativă în unele teste de mutagenitate *in vitro* la mamifere și pozitivă pentru mutagenitate în alte teste *in vitro* la mamifere. În prezența activării metabolice, canrenoatul de potasiu a fost raportat ca fiind pozitiv pentru mutagenitate în unele teste *in vitro* la mamifere, neconcludent în altele și chiar negativ în altele.

Fertilitate și toxicitate asupra funcției de reproducere

Într-un studiu privind funcția de reproducere care a urmărit trei generații de pui, în care femelele șobolan au primit doze de 15 și 50 mg/kg corp/zi de spironolactonă în hrană (aproximativ 0,4x și, respectiv, 1x doza zilnică maximă recomandată la om de 400 mg/zi raportată la aria suprafeței corporale), nu au existat efecte asupra împerecherii și fertilității, dar a existat o creștere ușoară a incidenței numărului de pui născuți morți la doza de 50 mg/kg/zi.

Spironolactona a fost lipsită de efecte teratogene la șoarece. Iepurii care au primit spironolactonă au prezentat rată de concepție redusă, rată de resorbție a produsului de concepție crescută și un număr mai mic de nașteri cu făt viu. Nu au fost observate efecte embriotoxice la șobolanii cărora li s-au administrat doze mari, numai hiperprolactinemie limitată, dependentă de doză, micșorarea prostatei ventrale și a veziculelor seminale la masculi, precum și creșterea secreției hormonului luteinizant și a dimensiunii ovarelor și a uterului la femele. Într-un alt studiu efectuat la șobolan a fost raportată feminizarea organelor genitale externe la feteșii masculi. Atunci când a fost injectată la șobolanii femele (100 mg/kg corp/zi timp de 7 zile, injecție intraperitoneală, i.p.) (aproximativ 2x doza zilnică

maximă recomandată la om de 400 mg/zi raportată la aria suprafeței corporale) s-a constatat că spironolactona crește durata ciclului estral prin prelungirea diestrului în timpul tratamentului și inducerea constantă a diestrului în timpul perioadei de observație de 2 săptămâni post-tratament. Aceste efecte au fost asociate cu o dezvoltare întârziată a foliculilor ovarieni și o reducere a nivelurilor de estrogen circulant, fapt care ar fi de așteptat să afecteze împerecherea, fertilitatea și fecunditatea. Spironolactona (100 mg/kg corp/zi) (aproximativ 1x doza zilnică maximă recomandată la om de 400 mg/zi raportată la aria suprafeței corporale), administrată i.p. la șoarecii femele în timpul unei perioade de coabitare de 2 săptămâni cu masculi fără tratament, a scăzut numărul de șoareci împerecheați care au conceput (efect care s-a dovedit a fi cauzat de inhibarea ovulației) și a scăzut numărul de embrioni implantați la femelele gestante (efect care s-a dovedit a fi cauzat de inhibarea implantării), iar la doza de 200 mg/kg corp (aproximativ 2x doza zilnică maximă recomandată la om de 400 mg/zi raportată la aria suprafeței corporale) a crescut, de asemenea, perioada de latență până la împerechere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Hidrogenofosfat de calciu
Povidonă K 25
Ulei de mentă
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 2910
Macrogol 400
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/Al, cutie din carton.

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 30, 50, 60, 90 și 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14622/2022/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024