

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spironolactonă Terapia 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZITIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține spironolactonă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 75,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, 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

Se recomandă administrarea Spironolactonă Terapia 25 mg o dată pe zi împreună cu alimentele.

Doze

Adulți

Insuficiență cardiacă congestivă cu edeme

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

Insuficiență cardiacă severă (clasă III-IV NYHA)

Pe baza studiului RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) (RALES: 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 ≤ 5 mEq/l și creatinina serică $\leq 2,5$ 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 potasiului și creatininei serice.

Ciroză hepatică cu ascită și edeme

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

Ascita 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 un efect anti-inflamator 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

Spironolactonă Terapie 25 mg poate fi folosit 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 400 mg/zi spironolactonă 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 400 mg/zi spironolactonă timp de 4 zile. Dacă potasemia crește în timpul administrării de Spironolactonă 25 mg dar scade semnificativ la întreruperea administrării ei, atunci trebuie luat în considerare un diagnostic prezumptiv de hiperaldosteronism primar.

După ce a fost stabilit diagnosticul de hiperaldosteronism primar prin mai multe metode specifice, Spironolactonă Terapie 25 mg poate fi administrată în doze de 100 mg – 400 mg pe zi în așteptarea operației. Pentru pacienții care nu se pretează la tratamentul chirurgical, Spironolactonă Terapie 25 mg poate fi administrată ca tratament de întreținere pe termen lung la cea mai mică doză eficace, determinată individual pentru fiecare pacient în parte.

Vârstnici

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

Copii

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

4.3 Contraindicații

Spironolactona este contraindicată la pacienții cu:

Hipersensibilitate la spironolactonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală acută, afectarea semnificativă a funcției renale, anurie.

Boala Addison.

Hiperkalemie.

Administrarea 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 cu spironolactona 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 afectarea funcției renale sau ingestie excesivă de potasiu și poate determina aritmii cardiace ce pot fi letale. Dacă apare hiperkalemia atunci administrarea de Spironolactonă 25 mg trebuie întreruptă, și dacă este necesar, se pot institui măsuri pentru readucerea kaliemiei la valori normale (vezi pct. 4.3).

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

[Utilizarea medicamentelor cu un efect hiperkaliemic cunoscut concomitent cu spironolactona poate provoca hiperkaliemie severă.](#)

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

Ureea

Au fost raportate creșteri reversibile ale ureei sanguine în asociere cu terapia cu spironolactonă, în special în prezența unei funcții renale alterate.

Hiperkaliemia la pacienții cu insuficiență cardiacă severă

Hiperkaliemia poate fi letală. Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată și controlată atent la pacienții cu insuficiență cardiacă severă care primesc tratament cu spironolactonă. Trebuie evitată utilizarea altor diuretice care economisesc potasiu. Trebuie evitată utilizarea suplimentelor de potasiu cu administrare orală la pacienții cu potasiu seric > 3,5 mEq/L. Se recomandă monitorizarea potasiului și a creatininei serice la o săptămână după inițierea sau creșterea dozei de spironolactonă, în fiecare lună în primele 3 luni de terapie, la fiecare 3 luni pentru un an de tratament, și apoi la fiecare 6 luni. Întrerupeți tratamentul dacă potasiul seric > 5 mEq/L sau creatinina serică > 4 mg/dl (vezi pct. 4.2).

Atenționare pentru sportivi

Spironolactona poate pozitivă testele antidoping, de aceea Spironolactonă Terapie 25 mg nu trebuie utilizat de sportivi.

Deoarece acest medicament conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) 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 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 interferează 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 terapia cu spironolactonă. Dacă este necesară ajustarea dozei de digoxină, pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește creșterea sau reducerea efectului digoxinei.

Spironolactona poate crește efectul medicamentelor antihipertensive și poate fi necesară reducerea dozelor pentru acest tip de medicamente atunci când spironolactona este asociată cu acestea. Din moment ce inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei scad producția de aldosteron, nu trebuie să fie folosiți de rutină împreună cu spironolactona, în special la pacienții cu afectare renală marcată.

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

Antiinflamatoarele nesteroidiene cum sunt acidul acetilsalicilic, indometacin și acidul mefenamic pot atenua efectul natriuretic al diureticelor prin inhibarea sintezei intrarenale de prostaglandine și s-a dovedit că pot atenua 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, atunci se va recurge la metode alternative de hrănire a sugarului.

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

Unii pacienți au raportat somnolență și amețeli. Este recomandată precauție la cei care conduc sau manevrează utilaje până ce a fost determinat răspunsul la tratamentul inițial.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul terapiei 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, hiperkalemie.

Tulburări psihice
Confuzie, modificări ale libidoului.

Tulburări ale sistemului nervos
Amețeli, somnolență, cefalee, ataxie.

Tulburări gastrointestinale
Tulburări gastrointestinale, greață.

Tulburări hepatobiliare
Afectarea funcției hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN), erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), alopecie, hipertricoză, prurit, erupții cutanate, urticarie.

Cu frecvență necunoscută: Pemfigoid.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
Crampe musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare
Insuficiență renală acută.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului
În timpul terapiei 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.
Tulburări menstruale, mastodinie.
A fost raportată impotența. Aceasta este, de obicei, reversibilă la întreruperea spironolactonei.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Stare generală de rău.

În asociere cu tratamentul cu spironolactonă au mai fost raportate rar, modificări vocale sub formă de răgușeală și (la femei) îngroșarea vocii sau (la bărbați) scădere în tonalitate. La unii pacienți aceste modificări vocale persista chiar și după ce Spironolactonă Terapie 25 mg a fost întreruptă.

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 hiperpotasemie, dar apariția acestor efecte este puțin probabil să fie asociată cu supradozarea acută. Hiperkalemia se poate manifesta prin: paretezii, slăbiciune, paralizie flască sau spasme musculare, și poate fi greu de diferențiat clinic de hipokalemie. Modificările electrocardiografelei 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 hiperkalemie 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: medicamente care economisesc potasiu; antagoniști ai aldosteronului, codul ATC: C03DA01.

Spironolactona este un antagonist competitiv al receptorilor pentru aldosteron. Locul de acțiune al acesteia se află la nivelul tubului contort distal renal, unde favorizează eliminarea sodiului prin urină și reținerea potasiului în organism. Efectul este condiționat de prezența aldosteronului, iar intensitatea depinde de concentrația hormonului. Creșterea diurezei este lentă și durabilă. Răspunsul terapeutic se instalează în decurs de 3-4 zile de tratament și se menține 2-3 zile după întreruperea acestuia.

Mecanism de acțiune

Spironolactona acționează la nivelul celulelor epiteliale de la nivelul porțiunii terminale a tubului contort distal și la nivelul sistemului colector din corticala rinichiului. Acțiunea este de tip competitiv la nivelul receptorilor citoplasmatici specifici ai aldosteronului și altor mineralocorticoizi. Consecutiv, este împiedicată sinteza unor proteine importante pentru funcționarea canalelor și pompelor membranare ale sodiului. În consecință, influxul ionilor de sodiu din urină în celulele tubulare este redus și, secundar, scade secreția ionilor de potasiu și hidrogen în lumenul tubular. Este posibilă și o intervenție de tip metabolic, constând în inhibarea formării de metaboliți activi ai aldosteronului, ca urmare a inhibării 5-alfa reductazei; acest fenomen nu este probabil relevant, în condiții clinice.

Insuficiență cardiacă severă

Studiul randomizat de evaluare a spironolactonei (RALES - Randomized Aldactone Evaluation Study) a fost un studiu multinațional, dublu-orb, la 1663 de 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 a 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 digoxin (la momentul realizării acestui studiu, beta-blocantele nu au fost 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 potasiului $> 5,0$ mEq/L au fost excluși. Pacienții au fost randomizați 1:1 cu spironolactonă 25 mg oral o dată pe zi sau cu 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 lor a fost redusă la 25 mg la fiecare două zile. Obiectivul primar pentru RALES a fost timpul până la mortalitatea determinată de toate cauzele. RALES a fost reziliat mai devreme, după o medie de urmarire de 24 de luni, din cauza mortalității semnificative detectate de o analiză intermediară planificată. Spironolactona a redus riscul de deces cu 30% comparativ cu placebo ($p < 0,001$; interval de încredere de 95% la 18% la 40%). Spironolactona, de asemenea, a redus semnificativ riscul de deces cardiac, de moarte subită primară și de moarte de insuficiență cardiacă progresivă, precum și riscul de spitalizare pentru cauze cardiace. Modificări în clasa NYHA au fost mai favorabile cu spironolactona. Ginecomastia sau mastodinia a fost raportată 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 în principal metabolizată 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" de 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, 80ng/ml și aproximativ 1,4 ore. Pentru 7-alpha-(tiometil) spironolactonă și metabolitul canrenonă, t_{max} a fost de 3,2 ore 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 trebuie atent considerată având în vedere beneficiile și riscul 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

Nucleu:

Amidon de porumb,
Lactoză monohidrat,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Povidonă K30,
Stearat de magneziu,
Amidon pregelatinizat,
Talc.

Film:

Copolimer de metacrilat de amoniu (Eudragit RL-30D-dispersie apoasă 30%),
Citratur de trietil,
Dioxid de titan (E 171),
Talc,
Macrogol 6000,
Simeticonă-emulsie SE₂ (emulsie apoasă 30%).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6359/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației, Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2017