

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spironolactonă LPH 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține spironolactonă 25 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase tari, cu cap și corp de culoare maro opac, conținând pulbere de culoare albă sau aproape albă, uniformă, parțial compactată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spironolactonă LPH este indicată în tratamentul următoarelor afecțiuni:

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

Copiii trebuie tratați doar sub îndrumarea unui specialist pediatru. Există date limitate disponibile pentru copii (vezi pct. 5.1 și 5.2).

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 acestea pot varia între 25 mg și 200 mg pe zi. Doza de menținere trebuie stabilită individual.

Insuficiență cardiacă severă (clasă III-IV NYHA)

Tratamentul cu spironolactonă în combinație cu terapia standard, trebuie inițiat cu o doză de 25 mg o dată pe zi dacă potasemia este ≤ 5 mEq/l și creatinina serică este $\leq 2,5$ mg/dl, conform studiului randomizat de evaluare a spironolactonei RALES (vezi pct.5.1). La pacienții care tolerează bine doza 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 a 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 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 LPH 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 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, 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 prin metode specifice, Spironolactonă LPH 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 LPH 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 creșterea 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 și adolescenți

Doza inițială este de 1-3 mg spironolactonă pe zi și kilogram corp, administrată fracționat. Doza trebuie ajustată în funcție de toleranță și răspunsul terapeutic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copiii trebuie tratați doar sub îndrumarea unui specialist pediatru. Există date limitate disponibile pentru copii (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Capsulele de Spironolactonă LPH se administrează oral, cu un pahar cu apă, împreună cu alimentele.

4.3 Contraindicații

Spironolactona este contraindicată la adulți, adolescenți și copii cu:

- hipersensibilitate la substanța activă 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 este contraindicată la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată până la severă.

Spironolactona nu trebuie administrată împreună cu alte diuretice care economisesc potasiu, iar suplimentele de potasiu nu trebuie administrate de rutină 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 funcția renală afectată sau ingestie excesivă de potasiu și poate determina aritmii cardiace ce pot fi letale. Dacă apare hiperkalemia atunci administrarea de Spironolactonă LPH trebuie întreruptă și dacă este necesar, se pot institui măsuri pentru readucerea kalemiei 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 concomitentă a Spironolactonei LPH cu alte diuretice care economisesc potasiu, cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA), cu antiinflamatoare nesteroidiene, cu antagoniști de angiotensină II, blocante ale aldosteronului, heparină, heparină cu greutate moleculară mică sau alte medicamente sau situații care pot da hiperkalemie, suplimente de potasiu, o dietă bogată în potasiu sau săruri de substituție conținând potasiu, poate determina hiperkalemie severă.

Ureea

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

Hiperkalemia în asociere cu insuficiență cardiacă severă

Hiperkalemia poate fi letală. Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată și controlată atent la pacienții cu insuficiență cardiacă severă aflați sub tratament cu spironolactonă. Se recomandă evitarea utilizării altor diuretice care economisesc potasiu. Trebuie evitată utilizarea suplimentelor orale de potasiu la pacienții cu potasiu seric > 3,5 mEq/l. Se recomandă monitorizarea potasiului și a creatininei 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 și apoi la fiecare 6 luni. Întrerupeți tratamentul dacă potasiul seric > 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 pacienții hipertensivi pediatrici cu insuficiență renală ușoară datorită riscului de hiperkaliemie.

Spironolactona este contraindicată la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.3).

Excipienți

Spironolactonă LPH conține p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil; aceștia pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Spironolactonă LPH 25 mg capsule conține ca excipient galben amurg; acesta poate provoca reacții alergice.

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

Asocierea spironolactonei cu medicamente care dau hiperkalemie poate cauza hiperkalemie severă. În plus, administrarea concomitentă de trimetoprim / sulfametoxazol (co trimoxazol) și spironolactonă poate determina hiperkaliemie relevantă clinic.

Spironolactona crește timpul de înjumătățire al digoxinei.
Spironolactona interferează cu anumite determinări ale digoxinei serice.

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 la inițierea asocierii; ulterior dozele pot fi ajustate.
Din moment ce inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei scad producția de aldosteron, nu ar trebui să fie folosiți de rutină împreună cu spironolactona, în special la pacienții cu afectare renală marcată.

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

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot atenua efectul natriuretic al diureticelor prin inhibarea sintezei intrarenale de prostaglandine. Studiile clinice au arătat că acidul acetilsalicilic, indometacinul și acidul mefenamic reduc 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 evaluarea altor compuși cu caracteristici similare de fluorescență.

Spironolactona amplifică metabolizarea antipirinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

S-au decelat 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 și 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

În funcție de nivelul dozei și de durata tratamentului, administrarea de spironolactonă poate fi însoțită de ginecomastie și, în mod normal, este reversibilă atunci când medicamentul este întrerupt. În cazuri rare, mărirea sânilor poate persista.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Tulburări hematologice și limfatice:

Rare: leucopenie (incluzând agranulocitoză), trombocitopenie.

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

Foarte rare: tumoră benignă la nivelul sânelui.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Mai puțin frecvente: tulburări electrolitice, hiperkalemie.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: confuzie;

Foarte rare: modificări ale libidoului.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: amețeli.

Tulburări gastrointestinale:

Frecvente: greață;

Cu frecvență necunoscută: tulburări gastrointestinale.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: afectarea funcției hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente: prurit, erupție cutanată, urticarie;

Foarte rare: alopecie, hipertricoză;

Cu frecvență necunoscută: Sindromul Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), erupție medicamentoasă cu eozinofilie și manifestări sistemice (DRESS), pemfigoid.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mai puțin frecvente: crampe la nivelul picioarelor.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Rare: insuficiență renală acută.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui:

Frecvente: tulburări menstruale.

Cu frecvență necunoscută: mastodinie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: 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 către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, tel: + 4 0757 117 259, fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@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, oboseală, paralizie flască sau spasme musculare și poate fi greu de diferențiat clinic de hipokalemie. Modificările electrocardiograamei 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 asocierie cu insulină, sau rășini schimbătoare de ioni administrate oral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice care economisesc potasiul, antagoniști ai aldosteronului (antialdosteronice); codul ATC: C03DA01.

Mecanism de acțiune

Spironolactona, ca antagonist competitiv al aldosteronului, crește excreția de sodiu și reduce pierderea de potasiu la nivelul tubului renal distal. Ea are o acțiune progresivă și de lungă durată.

Eficacitate și siguranță clinică

Insuficiență cardiacă severă

Studiul randomizat de evaluare a spironolactonei (RALES) a fost un studiu multinațional, dublu-orb, în care au fost implicați 1663 de pacienți cu o fracție de eiecție $\leq 35\%$, diagnosticați cu antecedente de insuficiență cardiacă clasa IV (NYHA) în ultimele 6 luni și insuficiență cardiacă clasa III-IV la momentul randomizării. Toti pacienții erau în tratament cu un diuretic de ansă, 97% luau un inhibitor ECA și 78% luau digoxină (la momentul realizării acestui studiu, β -blocantele nu erau utilizate pe scară largă în tratamentul insuficienței cardiace și doar 15% din cazuri erau tratate cu un β -blocant). Pacienții cu un nivel plasmatic inițial al creatininei $> 2,5$ mg/dl sau cu o creștere recentă de 25% sau cu o potasemie inițială $> 5,0$ mEq/l au fost excluși. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru administrare de spironolactonă 25 mg oral o dată pe zi sau pentru placebo. Atunci când doza de 25 mg o dată pe zi a fost bine tolerată, doza a fost crescută la 50 mg o dată pe zi, așa cum este recomandat clinic. Pentru pacienții care nu au tolerat administrarea zilnică a 25 mg, doza a fost redusă la 25 mg spironolactonă o dată la două zile. Obiectivul primar al studiului RALES a fost determinarea momentului mortalității indiferent de cauză. Studiul RALES a fost finalizat mai devreme, după o medie de urmarire de 24 de luni, datorită beneficiului semnificativ asupra mortalității detectat în baza unei analize intermediare planificate. Spironolactona a redus riscul de deces cu 30% comparativ cu placebo ($p < 0,001$; 95% interval de încredere de 18% la 40%). De asemenea, spironolactona a redus semnificativ riscul de moarte cardiacă, în primul rând riscul de moarte subită și pe cel de deces prin insuficiență cardiacă progresivă, precum și riscul de spitalizare pentru cauze cardiace. Modificările în clasa NYHA au fost mai favorabile în cazul spironolactonei. Ginecomastia sau durerea în piept au fost raportate la 10% dintre bărbații care au fost tratați cu spironolactonă, comparativ cu 1% dintre bărbați în grupul placebo ($p < 0,001$). Incidența hiperkalemiei grave a fost scăzută la ambele grupuri de pacienți.

Copii și adolescenți

Există o lipsă de informații substanțiale din studiile clinice privind spironolactona la copii. Acesta este un rezultat al câtorva factori: câteva studii care au fost efectuate în populația pediatrică, utilizarea spironolactonei în combinație cu alți agenți, numărul mic de pacienți evaluați în fiecare studiu și diferitele indicații studiate. Recomandările de dozare pentru pediatrie se bazează pe experiența clinică și pe studiile de caz documentate în literatura științifică.

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.

Copii și adolescenți

Nu există date farmacocinetice disponibile privind utilizarea la copii și adolescenți. Recomandările de dozare pentru pediatrie se bazează pe experiența clinică și pe studiile de caz documentate în literatura științifică.

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 evaluată 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

Conținutul capsulei:

Manitol
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă K 30
Stearat de magneziu

Capsula:

Dioxid de titan
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
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 3 blistere din folie transparentă din PVC/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 6 blistere din folie transparentă 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

12614/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2021