

## **Состав**

*действующее вещество:* спиронолактон;

1 капсула содержит 50 мг спиронолактона;

*вспомогательные вещества:*

вспомогательные вещества содержимого капсулы:

натрия лаурилсульфат; магния стеарат крахмал кукурузный лактоза;

твердые желатиновые капсулы 50 мг

верхняя часть капсулы: хинолин желтый (E 104), титана диоксид (E 171), желатин; нижняя часть капсулы: титана диоксид (E 171), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:*

Капсула 50 мг

содержимое капсулы: мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета

капсула: твердая желатиновая размером № 3; верхняя часть: непрозрачная, желтого цвета нижняя часть: непрозрачная, белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона. Спинонолактон. Код АТХ C03D A01.

## **Фармакодинамика**

Спинонолактон является конкурентным антагонистом альдостерона. Он влияет на дистальные каналцы почек.

Из-за блокады альдостерона подавляет задержку воды и Na + и способствует удержанию K +, что не только повышает выведение Na + и Cl-, и снижает выведение K + с мочой, но и снижает выведение H +. В результате этого мочегонный эффект имеет также гипотензивное действие.

## *Исследование RALES*

Рандомизированное исследование применения альдактон (RALES) - вдвойне слепое многоцентровое исследование, проведенное с участием 1663 пациентов с фракцией выброса не более 35%, с установленной в течение 6 месяцев до включения в исследование сердечной недостаточностью IV класса по классификации NYHA, которые на момент рандомизации имеют сердечную недостаточность III-IV класса. Все пациенты принимали петлевые диуретики, 97% пациентов принимали ингибитор АПФ, 78% - дигоксин (на момент проведения исследования бета-блокаторы не имели широкого распространения, только 15% пациентов получали бета-блокаторы)

Пациенты, имевшие начальное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг / дл или начальное повышение содержания калия в сыворотке крови более 5,0 мэкв / л, не включались в исследование. Также по исследованию исключались пациенты, у которых регистрировалось повышение содержания калия в сыворотке крови на 25% по сравнению с первоначальным показателем. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1: 1 в группу спиронолактона 25 мг один раз в сутки или в группу, которая получает плацебо. Пациентам, которые хорошо переносили препарат в дозе 25 мг / сут, по клиническим показаниям дозу увеличивали до 50 мг / сут. Пациентам, не переносившим препарат в дозе 25 мг / сут, дозу спиронолактона снижали до 25 мг 1 раз в 2 дня. Первичной конечной точкой в исследовании RALES была смерть по любым причинам. После наблюдения за пациентами в среднем в течение 24 месяцев исследования RALES было завершено досрочно, поскольку в ходе планового промежуточного анализа было выявлено значимое снижение смертности в группе пациентов, получающих спиронолактон. Спинонолактон снижал риск смерти на 30% по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ; 95% доверительный интервал от 18% до 40%). Кроме того, спиронолактон значимо снижал риск сердечной смерти, прежде всего внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования сердечной недостаточности, а также риск госпитализации по поводу заболеваний сердца. Изменения стадии по классификации NYHA были более благоприятными в группе, получающей спиронолактон. Гинекомастия и боль в груди наблюдались у 10% мужчин, получавших спиронолактон, по сравнению с 1% мужчин в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Частота развития тяжелой гиперкалиемии была одинаково низкой в обеих группах пациентов.

### **Фармакокинетика**

Абсорбция спиронолактона из желудочно-кишечного тракта быстрая и полная. Он в значительной степени связывается с белками плазмы крови (около 90%).

Спиронолактон подвергается быстрому метаболизму. Его активными метаболитами являются 7 $\alpha$ -тиометилспиронолактон и канренон. Несмотря на то, что период полувыведения самого спиронолактона короткий (1,3 часа), период полувыведения его активных метаболитов длительные (от 2,8 до 11,2 часа). Метаболиты экскретируются, главным образом, с мочой; малая часть выводится с калом. Спиронолактон и его метаболиты проникают через плаценту и в грудное молоко.

После применения 100 мг спиронолактона ежедневно в течение 15 дней здоровых добровольцах натошак показатели времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $t_{max}$ ), максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) и периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ) спиронолактона составляли 2,6 часа, 80 нг / мл и примерно 1,4 часа соответственно. Для 7 $\alpha$ -тиометилспиронолактону и канренона эти показатели составляли соответственно 3,2 и 4,3 часа; 391 и 181 нг / мл 13,8 и 16,5 часа.

Влияние на почки разовой дозы спиронолактона достигается через 7:00 и сохраняется по меньшей мере в течение 24 часов.

## **Показания**

- Застойная сердечная недостаточность, в случаях, когда у пациента не наблюдается ответ на лечение другими диуретиками или есть необходимость в потенцировании их эффектов.
- Эссенциальная артериальная гипертензия, главным образом в случаях гипокалиемии, обычно в сочетании с другими антигипертензивными препаратами.
- Цирроз печени, сопровождающийся отеками и / или асцитом.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Отеки, обусловленные нефротическим синдромом.
- Ипокалиемия, в случаях невозможности получения другой терапии.
- Для профилактики гипокалиемии у пациентов, получающих сердечные гликозиды, в случаях, когда другие подходы рассматриваются как нецелесообразные или неподходящие.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Анурия.
- Острая почечная недостаточность.

- Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл / мин).
- Сердечная недостаточность, если скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл / мин или концентрация в сыворотке крови креатинина более 220 мкмоль / л.
- Гиперкалиемия.
- Гипонатриемия.
- Болезнь Аддисона.
- Одновременное применение эплеренона или других калийсберегающих диуретиков.
- Беременность или период кормления грудью.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременный прием препарата Верошпирон с: другими калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторами альдостерона, препаратами калия, а также соблюдение богатой калием диеты или употребления заменителей соли, содержащих калий, может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.

Кроме лекарственных средств, которые достоверно вызывают гиперкалиемии, одновременное применение комбинации триметоприм / сульфаметоксазол (антибиотик, так называемый ко-тримоксазол) со спиронолактон может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

Прием с другими диуретиками усиливает диурез.

Иммунодепрессанты, циклоспорин и такролимус могут повышать риск развития гиперкалиемии, вызванной спиронолактон.

Холестирамин, хлорид аммония также могут повышать риск гиперкалиемии и гиперхлоремический метаболического ацидоза.

Трициклические антидепрессанты и антипсихотические препараты могут усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.

*Гипотензивные средства:* спиронолактон усиливает действие гипотензивных препаратов, дозу которых при одновременном приеме с спиронолактон, возможно, потребуется уменьшить и корректировать в дальнейшем в случае необходимости. Поскольку ингибиторы АПФ снижают выработку альдостерона, не следует применять препараты данной группы одновременно с спиронолактон на постоянной основе, особенно пациентам с установленным нарушением

функции почек.

Одновременный прием с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами может усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.

Алкоголь, барбитураты или наркотические препараты могут усиливать связанную с спиронолактоном ортостатической гипотензии.

Прессорные амины (норадреналин) спиронолактон снижает сосудистые реакции на норадреналин. По этой причине следует соблюдать осторожность при проведении местной или общей анестезии у пациентов, применяющих спиронолактон.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* у некоторых пациентов прием НПВП может снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты петлевых, калийсберегающих и тиазидных диуретиков. Одновременное применение нестероидных противовоспалительных средств (например ацетилсалициловой кислоты, индометацина и мефенаминовой кислоты) с калийсберегающими диуретиками может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии. Таким образом, при одновременном приеме спиронолактона с НПВП следует тщательно контролировать состояние пациента по достижению желаемого эффекта мочегонного препарата.

*ГКС, АКТГ (АКТГ):* может увеличиваться скорость вывода электролитов, в частности, возможна гипокалиемия.

Дигоксин спиронолактон может увеличивать период полувыведения дигоксина, что может привести к увеличению концентрации дигоксина в сыворотке крови и, как следствие, усилению его токсичности. При приеме спиронолактона может потребоваться снижение дозы дигоксина. Следует тщательно контролировать состояние пациента для предотвращения передозировки дигоксином или недостаточной дигитализации.

*Влияние на результаты лабораторных исследований:* в публикациях описано несколько случаев влияния спиронолактона или его метаболитов на концентрацию дигоксина, определенную методом радиоиммунного анализа. Клиническая значимость взаимодействия на сегодня непонятна.

При флуориметричном анализе спиронолактон может влиять на результат анализа содержания соединений с аналогичными параметрами флуоресценции (например, кортизол, эpineфрин).

Антипирин спиронолактон ускоряет метаболизм антипирина.

*Препараты лития:* как правило, препараты лития не следует применять одновременно с диуретиками. Диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсических эффектов препаратов лития.

Карбеноксолон может вызвать задержку натрия в организме и, как следствие, снижать эффективность спиронолактона. Следует избегать одновременного применения карбеноксолона и спиронолактона.

Карбамазепин при одновременном применении с диуретиками может привести к клинически значимую гипонатриемию.

Гепарин, низкомолекулярный гепарин: одновременное применение с спиронолактоном может привести к тяжелой гиперкалиемии.

Производные кумарина препарат снижает эффективность данной группы препаратов.

Спиронолактон может усиливать действие аналогов ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормона): трипторелина, бусерелин, гонадорелина.

## **Особенности применения**

- С особой осторожностью спиронолактон следует применять пациентам, основное заболевание которых может провоцировать развитие ацидоза и / или гиперкалиемии.
- Пациенты с диабетической нефропатией имеют повышенный риск развития гиперкалиемии.
- Прием спиронолактона может привести к временное повышение азота мочевины крови (АСУ), особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек и гиперкалиемии. Спиронолактон может вызвать обратный гиперхлоремический метаболический ацидоз. Таким образом, при применении препарата пациентам с нарушениями функции почек и печени, а также пациентам пожилого возраста необходим регулярный контроль показателей электролитов сыворотки крови и функции почек.
- Одновременное применение спиронолактона с препаратами, вызывающими гиперкалиемии (например, другие калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы альдостерона, гепарин, низкомолекулярный гепарин, препараты калия, богатая калием диета, употребление заменителей соли, содержащих калий), может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.
- Гиперкалиемия может привести к летальному исходу. Критически важно контролировать и корректировать содержание калия пациентам с тяжелой формой сердечной недостаточности, получающих спиронолактон. Не

следует применять препарат вместе с другими калийсберегающими диуретиками. Пациентам с содержанием калия в сыворотке крови выше 3,5 мэкв / л противопоказано применение препаратов калия. Рекомендуемая частота мониторинга содержания калия и креатинина - через неделю после начала приема препарата или увеличение дозы спиронолактона, ежемесячно в течение первых 3 месяцев, затем ежеквартально в течение года, после чего - каждые 6 месяцев. При содержании калия в сыворотке крови более 5 мэкв / л или креатинина 4 мг / дл следует временно или полностью прекратить прием спиронолактона (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

- Пациентам с порфирией Верошпирон следует применять с осторожностью, поскольку многие препараты провоцируют обострение порфирии.
- При приеме препарата запрещается употребление алкоголя.
- В случае непереносимости лактозы следует учитывать, что каждая капсула 50 мг содержит 127,5 мг лактозы моногидрата, а капсула 100 мг содержит 255,0 мг лактозы моногидрата. Данный препарат не следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Капсулы Верошпирон, 100 мг, содержат в своем составе краситель «желтый закат» FCF (E 110), который может вызвать аллергические реакции.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

В начальный период лечения, продолжительность которого индивидуальная, запрещается управлять автомобилем и другими механизмами, работа на которых связана с повышенным риском травматизма.

В дальнейшем ограничения следует определять индивидуально для каждого пациента.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Спиронолактон обнаруживает антиандрогенным эффектом у человека, поэтому его не следует применять во время беременности (см. Раздел «Противопоказания»). Спиронолактон или его метаболиты проходят через гематоплацентарный барьер. На фоне применения спиронолактона у беременных крыс наблюдалась феминизация плодов мужского пола, а после рождения у потомства женского и мужского пола наблюдались эндокринные

нарушения.

### *Кормление грудью*

Метаболиты спиронолактона оказывались в грудном молоке. В случае необходимости применения спиронолактона следует прервать грудное вскармливание.

## **Способ применения и дозы**

### Схемы дозирования

#### *Взрослые*

#### Первичный гиперальдостеронизм

##### *С диагностической целью*

Длительный тест спиронолактон применяют по 400 мг / сут 3-4 недели. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

Короткий тест спиронолактон принимают по 400 мг / сут в течение 4 дней. При увеличении содержания калия в крови во время приема препарата Верошпирон и снижении после его отмены можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

#### *Лечение*

При подготовке к хирургическому лечению спиронолактон применяют в дозах от 100 до 400 мг / сут. Пациентам, у которых операция не планируется, препарат можно применять как длительную поддерживающую терапию в наименьшей эффективной дозе, которую определяют индивидуально. В описанной ситуации начальную дозу допустим снижать каждые 14 дней до достижения минимальной эффективной дозы. Для снижения выраженности побочных эффектов при длительном применении препарата Верошпирон рекомендуется применять в комбинации с другими диуретиками.

Отеки на фоне застойной сердечной недостаточности или нефротического синдрома

Начальная суточная доза составляет 100 мг и может варьировать от 25 \* до 200 мг / сутки за 1 или 2 приема.



В случае назначения более высоких доз Верошпирон можно применять в комбинации с другими группами диуретиков, действующих в более проксимальных отделах почечных канальцев. В этом случае дозировка Верошпирона следует корректировать.

Дополнительная терапия при лечении тяжелой сердечной недостаточности (класс III-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и с фракцией выброса  $\leq 35\%$ )

На основе результатов рандомизированных исследований применения альдактон (RALES: см. Раздел «Фармакологические») установлено, что, если содержание калия в сыворотке крови не превышает 5,0 мэкв / л, а концентрация креатинина в сыворотке крови не превышает 2,5 мг / дл, в начале применения на фоне базовой стандартной терапии доза спиронолактона должна составлять 25 \* мг / сут. Пациентам, которые хорошо переносят препарат в дозе 25 мг / сут, по клиническим показаниям можно увеличить дозу до 50 мг / сут. Пациентам, которые не переносят препарат в дозе 25 мг / сут, можно снизить дозу препарата до 25 \* мг один раз в 2 дня (см. Раздел «Особенности применения»).

Дополнительная терапия при лечении артериальной гипертензии при недостаточной эффективности ранее применяемых гипотензивных препаратов

Начальная доза спиронолактона при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами составляет 25 \* мг / сут. Если через 4 недели артериальное давление не достигает целевых значений, дозу можно удвоить. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих препараты, которые могут вызвать развитие гиперкалиемии (например ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина), до начала применения спиронолактона следует оценить содержание калия и креатинина в сыворотке крови. Не следует применять препарат Верошпирон пациентам, у которых содержание калия в сыворотке крови превышает 5,0 ммоль / л, а концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 2,5 мг / дл. В течение 3 месяцев после начала приема спиронолактона следует тщательно контролировать содержание калия и креатинина в крови.

Асцит и отеки, обусловленные циррозом печени

Если соотношение  $Na^+ / K^+$  в моче более 1, суточная доза составляет 100 мг. Если это соотношение меньше 1, доза препарата должна находиться в пределах от 200 до 400 мг / сут.

Поддерживающую дозу следует определять индивидуально.

*Гипокалиемия*

Препарат назначается в дозе 25 \* 100 мг / сут, если применение препаратов калия или других калийсберегающих методов недостаточно.

### *Дети*

Начальная суточная доза составляет 1-3 мг / кг массы тела однократно или в 2-4 приема. При проведении поддерживающей терапии или при одновременном применении с другими диуретиками дозу Верошпирона нужно снизить до 1-2 мг / кг массы тела. Применять препарат в виде капсул целесообразно детям в возрасте от 5 лет, когда они могут проглотить капсулу. В случае необходимости применения препарата детям до 5 лет следует применять препарат в виде таблеток. Таблетку Верошпирон 25 мг необходимо измельчить, растворить и дать выпить ребенку в виде суспензии.

### Пациенты пожилого возраста

Рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим постепенным их увеличением до достижения максимального эффекта. Следует принимать во внимание, что у пожилых лиц возможные печеночные и почечные нарушения, влияющие на метаболизм препарата и его выведение.

Кроме того, при применении препарата у пациентов пожилого возраста следует учитывать риск развития гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

\* Если разовая доза составляет 25 мг, рекомендуется применять Верошпирон, таблетки по 25 мг.

### *Способ применения*

Как правило, дозу спиронолактона принимают после еды 1 или 2 раза в сутки. Прием суточной дозы или первой части суточной дозы препарата рекомендуется утром.

### **Дети**

Применять по назначению врача детям от 5 лет.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Передозировка спиронолактон может вызвать состояния и симптомы, которые относятся к нежелательных реакций и наблюдаются на фоне его приема

(например, сонливость, спутанность сознания, макулопапулезные или эритематозные высыпания, тошнота, рвота, головокружение, диарея). В некоторых случаях возможна гипонатриемия или гиперкалиемия, особенно у пациентов с нарушениями функции почек у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени передозировка может привести к печеночной коме.

Лечение симптоматическое, специфического антидота не существует. Следует поддерживать водно-электролитный и кислотно-щелочной балансы путем назначения диуретиков, которые выводят калий; парентерального введения глюкозы с инсулином, в тяжелых случаях - путем проведения гемодиализа.

## Побочные реакции

Побочные реакции является следствием конкурентного антагонизма альдостерона, увеличивает экскрецию калия, и антиандрогенной действия спиронолактона.

Побочные реакции приведены по классам систем органов в соответствии с Медицинского словаря регуляторной деятельности MedDRA с использованием определений частоты с MedDRA: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, <1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000, <1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000, <1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ), неизвестной частоты (нельзя оценить по имеющимся данным).

Побочные реакции по системам органов, согласно MedDRA	Очень часто	Частые	Редкие	Одиночные
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные опухоли (в т.ч. кисты и полипы)				
Со стороны крови и лимфатической системы				

Со стороны иммунной системы				Гиперчувствитель
Эндокринные нарушения				
Со стороны питания и обмена веществ	Гиперкалиеми <sup>1</sup>	Гиперкалиеми <sup>2</sup>		Гипонатриемия, дегидратация, порфирия
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Со стороны нервной системы			Сонливость <sup>3</sup> , головная боль	
Кардиологические нарушения	Аритмии <sup>4</sup>			
Со стороны сосудов				
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Со стороны пищеварительной системы		Тошнота, рвота		Гастрит, язва, желудочное кровотечение, боли в желудке, диарея
Со стороны пищеварительной системы				

Со стороны кожи и подкожной клетчатки				Сыпь, крапивница
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани				
Со стороны мочевыделительной системы				

<p>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</p>	<p>Снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия (у мужчин), болезненность молочной железы, боль в груди (у мужчин), увеличение молочной железы, менструальные нарушения (у женщин)</p>	<p>Бесплодия<sup>5</sup></p>		
<p>Системные нарушения и осложнения в месте введения</p>			<p>Астения, усталость</p>	
<p>Изменения лабораторных показателей</p>				

1 - В пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, которые одновременно получают препараты калия.

2 - В пациентов пожилого возраста, при сахарном диабете и у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ.

3 - В пациентов с циррозом печени.

4 - В пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, получающих препараты калия одновременно с спиронолактон.

5 - При применении препарата в высоких дозах (450 мг / сут).

6 - Как правило, при длительном применении.

Обычно после прекращения приема спиронолактона побочные эффекты исчезают.

#### *Сообщение о подозрении на нежелательные реакции*

Сообщать о подозрении на нежелательные лекарственные реакции необходимо даже после того, как получено регистрационное удостоверение на данный препарат. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Работников сферы здравоохранения просят сообщать обо всех подозрениях на нежелательные реакции, используя национальную систему информирования.

#### **Срок годности**

5 лет.

#### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 30 ° С.

#### **Упаковка**

10 капсул в блистере, по 3 блистера в картонной упаковке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).