

538 - 2019

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства



Торговое название препарата: Верошпирон® (Verospiron®)

Международное непатентованное название (МНН): Спиринолактон (Spironolactone)

Форма выпуска: таблетки

Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: спинолактон 25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат

Описание

Белые или почти белые, плоские, круглые таблетки с фаской, с характерным меркаптановым запахом и с маркировкой “VEROSPIRON” на одной стороне. Диаметр: около 9 мм.

Фармакотерапевтическая группа: Диуретики, калийсберегающие средства, антагонисты альдостерона

Код АТХ: C03D A01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Спинолактон является конкурентным антагонистом альдостерона. В дистальных отделах нефрона спинолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет экскрецию калия под действием альдостерона. Препарат не только усиливает экскрецию ионов Na^+ , Cl^- и ослабляет экскрецию ионов K^+ , он также ингибирует экскрецию ионов H^+ с мочой. Вследствие диуретического эффекта спинолактон снижает артериальное давление.

Исследование RALES

Рандомизированное исследование применения альдактона (RALES) – двойное 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, на момент рандомизации

538 - 2019

имеющих 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 исходное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг/дл или повышение исходного содержания калия в сыворотке крови более 5,0 мЭкв/л, не включались в исследование. Также из исследования исключались пациенты, у которых регистрировалось повышение содержания калия в сыворотке крови на 25% по сравнению с исходным показателем. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу спиронолактона 25 мг один раз в сутки, или в группу, получающую соответствующее плацебо. Пациентам, хорошо переносившим препарат в дозе 25 мг/сут, по клиническим показаниям дозу препарата 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 являлась смертность от любых причин. После наблюдения за пациентами в среднем в течение 24 месяцев исследование RALES было завершено досрочно, поскольку в ходе планового промежуточного анализа было выявлено значимое снижение смертности в группе пациентов, получающих спиронолактон. Спинолактон 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% у мужчин в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота развития тяжелой гиперкалиемии была одинаково низкой в обеих группах пациентов.

Фармакокинетика

Спинолактон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Активно связывается с белками плазмы крови (примерно на 90%). Спинолактон быстро метаболизируется в организме человека. Фармакологически активными метаболитами спиронолактона являются 7альфа-тиометилспиронолактон и канренон. Несмотря на то, что период полувыведения неизмененного спиронолактона из крови имеет небольшую продолжительность (1,3 часа), период полувыведения активных метаболитов более длительный (в интервале от 2,8 до 11,2 часа). Метаболиты выводятся в основном почками, незначительные их количества выводятся через кишечник. Спинолактон и его

метаболиты проникают через плаценту и в грудное молоко.

После приема натошак 100 мг спиронолактона в сутки в течение 15 дней здоровыми добровольцами время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (t_{max}), максимальная концентрация в плазме (C_{max}), а также период полувыведения ($t_{1/2}$) спиронолактона составили 2,6 часа, 80 нг/мл и около 1,4 часа соответственно. Для метаболитов 7альфа-тиометилспиронолактона и канренона показатель t_{max} составил 3,2 часа и 4,3 часа, C_{max} - 391 нг/мл и 181 нг/мл, а $t_{1/2}$ - 13,8 часа и 16,5 часа соответственно.

Почечная активность после однократного приема спиронолактона достигает пика через 7 часов и сохраняется не менее 24 часов.

Показания к применению

- *Застойная сердечная недостаточность* у пациентов, не реагирующих на другую терапию или не переносящих ее, а также для усиления действия других диуретиков.
- *Эссенциальная гипертензия*, преимущественно в случае гипокалиемии, как правило, в комбинации с другими гипотензивными препаратами.
- Цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками.
- Лечение первичного гиперальдостеронизма.
- Отеки при нефротическом синдроме.
- Лечение гипокалиемии в случае если пациент не может получать каких-либо других препаратов.
- Профилактика гипокалиемии у пациентов, принимающих сердечные гликозиды, когда другие методы лечения неприменимы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».
- Анурия.
- Острая почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин).
- Сердечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин или сывороточная концентрация креатинина более 220 мкмоль/л).
- Гиперкалиемия.
- Гипонатриемия.
- Болезнь Аддисона.

- Одновременное применение эплеренона или других калийсберегающих диуретиков.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Спиронолактон обладает 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. Применение спиронолактона у беременных женщин возможно только в случае, если предполагаемая польза превышает возможные риски для матери и плода.

Грудное вскармливание

Метаболиты спиронолактона обнаруживались в грудном молоке. В случае необходимости применения спиронолактона следует прервать грудное вскармливание и использовать другой способ кормления ребенка.

Способ применения и дозы

Схемы дозирования

Взрослые

Первичный гиперальдостеронизм

Для диагностических целей

- 1) Длительный тест: спиронолактон принимается по 400 мг/сут 3-4 недели. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.
- 2) Краткосрочный тест: спиронолактон принимается 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. Если операция не показана, спиронолактон может применяться для длительной поддерживающей терапии в наименьшей эффективной дозе. В этом случае начальная доза препарата может уменьшаться каждые 14 дней до достижения наименьшей 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 доза составляет 100 мг и может изменяться в интервале от 25 до 200 мг/сут, препарат можно принимать за 1-2 приема. При приеме более высоких доз препарата Верошпирон может применяться совместно с диуретиком, действующим в более проксимальном отделе почечного канальца. В этом случае дозу препарата Верошпирон следует скорректировать.

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

На основании результатов Рандомизированного исследования применения альдактона (RALES: см. также раздел «Фармакодинамика») 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 с хорошей переносимостью препарата в дозе 25 мг/сут, по клиническим показаниям можно увеличить дозу до 50 мг/сут. Пациентам, не переносящим препарат в дозе 25 мг/сут, можно снизить дозу препарата до 25 мг один раз в 2 дня. (См. раздел «Меры предосторожности»).

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

Начальная доза спиронолактона при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами составляет 25 мг/сут. Если спустя 4 недели артериальное давление не достигает целевых значений, доза препарата может быть удвоена. 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 ионов Na/K в моче превышает 1,0, суточная доза препарата должна составлять 100 мг. Если указанное соотношение меньше 1,0, доза препарата должна находиться в интервале от 200 до 400 мг/сут.

Поддерживающая доза должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Гипокалиемия

Препарат назначается в дозе 25-100 мг/сут, если применение препаратов калия или других калийсберегающих методов является недостаточным.

Дети и подростки до 18 лет

Начальная доза препарата составляет 1-3 мг/кг массы тела в сутки в 1-4 приема. При проведении поддерживающей терапии или при одновременном применении с другими диуретиками доза спиронолактона должна быть снижена до 1-2 мг/кг массы тела.

При необходимости можно приготовить суспензию из измельченных таблеток 25 мг.

Пожилые пациенты

Лечение препаратом рекомендуется начинать с наименьшей дозы с постепенным ее увеличением до достижения максимального желаемого эффекта. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек и печени, которые могут влиять на метаболизм и экскрецию спиронолактона. Кроме того, при применении препарата у пожилых пациентов следует принимать во внимание риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Способ применения

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

Побочное действие

Нежелательные реакции обусловлены конкурентным антагонизмом спиронолактона в отношении альдостерона (что приводит к усилению экскреции калия), а также антиандрогенным эффектом спиронолактона.

Нежелательные реакции представлены в виде распределения по системно-органным классам согласно MedDRA и с указанием частоты возникновения согласно MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота не установлена (нельзя оценить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень редко: гирсутизм

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гиперкалиемия¹

Часто: гиперкалиемия²

Редко: гипонатриемия, дегидратация, порфирия

Частота не установлена: гиперхлоремический ацидоз

Нарушения психики

Нечасто: дезориентация

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: сонливость³, головная боль

Очень редко: паралич, паралегия

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: аритмии⁴

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: васкулит

Частота не установлена: нежелательная артериальная гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: изменение голоса

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота

Редко: гастрит, язва, желудочное кровотечение, боль в желудке, диарея

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: сыпь, крапивница

Очень редко: алопеция, экзема, кольцевидная эритема, волчаночноподобные изменения кожи

Частота не установлена: буллезный пемфигоид⁶

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редко: остеомаляция

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: острая почечная недостаточность

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

Очень часто: снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия (у мужчин), болезненность молочных желез, боль в груди (у мужчин), увеличение молочных желез, нарушения менструального цикла (у женщин)

Часто: бесплодие⁵

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: астения, усталость

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови

Частота не установлена: повышение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c)

¹ У пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, одновременно получающих препараты калия.

² У пожилых пациентов, при сахарном диабете и у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ.

³ У пациентов с циррозом печени.

⁴ У пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, получающих препараты калия одновременно со спиронолактоном.

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

⁶ Как правило, при длительном применении.

Обычно после прекращения приема спиронолактона нежелательные эффекты исчезают.

Передозировка

Симптомы

Передозировка спиронолактоном может вызвать состояния и симптомы, которые относятся к нежелательным реакциям, наблюдаемым на фоне его приема (например сонливость, спутанность сознания, макулопапулезная или эритематозная сыпь, тошнота, рвота, головокружение, диарея). В редких случаях может наблюдаться 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 баланс с помощью калийвыводящих диуретиков, парентерального введения глюкозы и инсулина. В тяжелых случаях проводят гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием препарата Верошпирон с:

- другими калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами альдостерона, препаратами калия, а также соблюдение богатой калием диеты, или употребление калий-содержащих заменителей соли, может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.
- Помимо лекарственных средств, достоверно вызывающих гиперкалиемию, одновременное применение комбинации триметоприм/сульфаметоксазол (антибиотик, называемый ко-тримоксазолом) со спиронолактоном может привести к клинически значимой гиперкалиемии.
- Прием других диуретиков – усиливает диурез.
- Иммунодепрессанты, циклоспорин и такролимус могут повышать риск развития гиперкалиемии, вызываемой спиронолактоном.
- Колестирамин, аммония хлорид могут также повышать риск развития гиперкалиемии и гиперхлоремического метаболического ацидоза.
- Трициклические антидепрессанты и антипсихотики могут усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.
- Гипотензивные средства – спиронолактон потенцирует действие гипотензивных препаратов, дозу которых при одновременном приеме со спиронолактоном, возможно, потребуется снизить и корректировать в дальнейшем в случае необходимости. Поскольку ингибиторы АПФ снижают выработку альдостерона, не следует использовать препараты данной группы совместно со спиронолактоном на постоянной основе, особенно у пациентов с установленным нарушением функции почек.
- Одновременный прием с нитроглицерином, иными нитратами или вазодилаторами может усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.
- Алкоголь, барбитураты или наркотические препараты – могут потенцировать связанную со спиронолактоном ортостатическую гипотензию.
- Прессорные амины (норэпинефрин) – спиронолактон снижает сосудистые реакции на норэпинефрин. По этой причине следует соблюдать осторожность при проведении

местной или общей анестезии у пациентов, принимающих спиронолактон.

- *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)* – у некоторых пациентов прием НПВП может снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты петлевых, калийсберегающих и тиазидных диуретиков. Одновременное применение НПВП (например, ацетилсалициловой кислоты, индометацина и мефенамовой кислоты) с калийсберегающими диуретиками может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии. Таким образом, при одновременном приеме спиронолактона с НПВП следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет достижения желаемого эффекта мочегонного препарата.
- *Глюкокортикостероиды, АКГГ* – может увеличиваться скорость выведения электролитов, в частности, может наблюдаться 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 препарата на результаты лабораторных исследований* – в литературе описано несколько случаев влияния спиронолактона или его метаболитов на показатель концентрации дигоксина, определенный методом радиоиммунного анализа. Клиническая значимость данного взаимодействия пока неясна.
- *При флуориметрическом анализе* спиронолактон может влиять на результат анализа содержания соединений с аналогичными параметрами флуоресценции (например, кортизол, эпинефрин).
- *Антипирин* – спиронолактон ускоряет метаболизм антипирина.
- *Препараты лития* – как правило, препараты лития не следует применять совместно с диуретиками.
- *Диуретики* снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсических эффектов препаратов лития.
- *Карбеноксолон* – может вызывать задержку натрия в организме и, как следствие, снижать эффективность спиронолактона. Следует избегать одновременного применения карбеноксолона и спиронолактона.
- *Карбамазепин* – при одновременном применении с диуретиками препарат может вызвать клинически значимую гипонатриемию.
- *Гепарин, низкомолекулярный гепарин* – одновременное применение со

спиринолактоном может привести к тяжелой гиперкалиемии.

- *Производные кумарина* – препарат снижает эффективность данной группы препаратов.
- Спиринолактон может усиливать действие *аналогов ГнРГ* (гонадотропин-релизинг-гормона): трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

Меры предосторожности

- С особой осторожностью спиринолактон следует применять у пациентов, основное заболевание которых может провоцировать развитие ацидоза и/или гиперкалиемии.
- Пациенты с диабетической нефропатией имеют повышенный риск развития гиперкалиемии.
- Прием спиринолактона может вызвать транзиторное повышение азота мочевины крови (АМК), особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек и гиперкалиемии. Спиринолактон может вызвать обратимый гиперхлоремический метаболический ацидоз. Таким образом, при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек и печени, а также у пациентов пожилого возраста, необходим регулярный контроль показателей электролитов сыворотки крови и функции почек.
- Одновременное применение спиринолактона с препаратами, вызывающими гиперкалиемию (например, другие калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы альдостерона, гепарин, низкомолекулярный гепарин, препараты калия, богатая калием диета, употребление калий-содержащих заменителей соли), может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.
- Гиперкалиемия может привести к смертельному исходу. Критически важно контролировать и корректировать содержание калия у пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности, получающих спиринолактон. Не следует применять препарат совместно с другими калийсберегающими диуретиками. У пациентов с содержанием калия в сыворотке выше 3,5 мЭкв/л противопоказано применение препаратов калия. Рекомендуемая частота мониторинга содержания калия и креатинина - через неделю после начала приема препарата или увеличения дозы спиринолактона, ежемесячно в течение первых 3 месяцев, затем ежеквартально в течение года, после чего – каждые 6 месяцев. При содержании калия в сыворотке крови больше 5 мЭкв/л или креатинина больше 4 мг/дл следует временно или полностью прекратить прием спиринолактона. (см. раздел «Способ применения и дозы», *Дополнительная терапия сердечной недостаточности*).
- У пациентов с порфирией препарат Верошпирон следует применять с особой

ПД Г Л
538 - 2019

Министерство здравоохранения
и социального развития
Республики Беларусь
Институт проблем безопасности
лекарств
Республики Беларусь

осторожностью, поскольку многие препараты провоцируют обострения порфирии.

- При приеме препарата запрещается употребление алкоголя.
- В случае непереносимости лактозы следует принимать во внимание, что каждая таблетка препарата Верошпирон содержит 146,0 мг лактозы моногидрата. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:

В начале применения препарата в течение индивидуально определенного времени следует воздержаться от управления транспортными средствами и от работы с потенциально опасными механизмами. В дальнейшем ограничения должны определяться индивидуально для каждого пациента.

Упаковка

20 таблеток в блистере из ПВХ/Al.

1 блистер в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска

По рецепту врача

Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

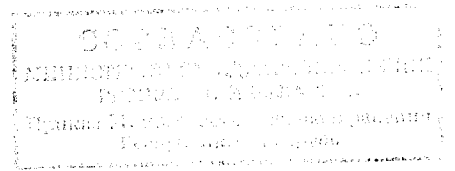
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:

ОАО «Гедеон Рихтер»

538 - 2019

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия



Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777
Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru