

## **Состав**

*действующее вещество:* спиронолактон;

1 таблетка содержит 25 мг спиронолактона;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактоза.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* почти белого цвета плоские круглые таблетки, с фаской, с характерным запахом меркаптана, с маркировкой «VEROSPIRON» с одной стороны, диаметром около 9 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона.

Код АТХ C03D A01.

## **Фармакодинамика**

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

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

### *Исследование RALES*

Рандомизированное исследование применения альдактон (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, которые на момент рандомизации имеют сердечную недостаточность III-IV класса. Все пациенты принимавшим петлевые диуретики, 97% пациентов принимавшим 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. Спиронолактон 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**

Спиронолактон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Активно связывается с белками плазмы крови (примерно на 90%).

Спиронолактон быстро метаболизируется в организме человека.

Фармакологически активными метаболитами спиронолактона является 7-альфа-тиометилспиронолактон и канренон. Несмотря на то, что период полувыведения неизмененного спиронолактона из крови имеет небольшую продолжительность (1,3 часа), период полувыведения активных метаболитов длиннее (в интервале от 2,8 до 11,2 часа). Метаболиты выводятся в основном почками, незначительные их количества выводятся через кишечник. Спиронолактон 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 крови ( $t_{max}$ ), 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-тиометилспиронолактону 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 достигается через 7:00 и сохраняется не мене 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.
- В случаях цирроза печени, сопровождающееся отеками и / или асцитом.
- Для лечения первичного гиперальдостеронизма.
- При отеках, обусловленных нефротическим синдромом.
- Для лечения гипокалиемии в случае 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:

- то калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторами альдостерона, препаратами калия, а также соблюдение богатой калием диеты, или употребление 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 других диуретиков усиливает диурез;
- иммуносупрессанты, циклоспорин и такролимус могут повышать риск развития гиперкалиемии, вызванной спиронолактон;
- колестирамин, 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 использовать препараты данной группы одновременно с спиронолактон на постоянной основе, особенно у пациентов 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 спиронолактон 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) - в 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 на предмет достижения желаемого эффекта мочегонного препарата;
- ГКС, АКТГ (АКТГ) - может увеличиваться скорость вывода электролитов, в частности, 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 литературе описано несколько случаев влияния спиронолактона или его метаболитов на показатель концентрации дигоксина, определенный методом радиоиммунного анализа. Клиническая значимость взаимодействия пока неясна;
- при флуориметричнй анализе спиронолактон может влиять на результат анализа содержания соединений с аналогичными параметрами флуоресценции (например, кортизол, адреналин);
- 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 препарат может вызвать 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 у пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности, получающих спиронолактон. Не следует применять препарат вместе с другими калийсберегающими диуретиками. Для пациентов 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 таблетка Верошпирона содержит 146,0 мг лактозы моногидрата. Данный препарат не

следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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

В начальном периоде, продолжительность которого индивидуальная, запрещается управлять автомобилем и рабочими 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*

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

#### *Кормление грудью*

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

### **Способ применения и дозы**

#### Схемы дозирования

##### *Взрослые*

##### Первичный гиперальдостеронизм

##### С диагностической целью

Длительный тест спинолактон 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 снижение после его отмены можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

### *Лечение*

При подготовке к хирургического лечению спиронолактон применяют в дозах от 100 до 400 мг / сут. В пациентов, в которых операция НЕ планируется, препарат можно использовать в качестве длительной поддерживающий терапии в наименьшей эффективной дозе, определяется индивидуально. В Описанное ситуации начальную дозу допустим снижать каждые 14 дней до достижения минимальной эффективной дозы. Для снижения выраженности побочных эффектов при длительном применении препарат 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 изменяться в интервале от 25 до 200 мг / сут, назначается в 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 верошпирон 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 превосходит 5,0 мэкв / л, а концентрация креатинина в сыворотке крови не превосходит 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 понизить 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. В пациентов с артериальной гипертензией, получающих препараты, Которые могут вызвать развитие гиперкалиемии (например ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина), в начала применения спиронолактона следует оценить содержание калия и креатинина в сыворотке крови. Не следует применять препарат Верошпирон пациентам, в которых содержание калия в сыворотке крови превосходит 5,0 ммоль / л, а концентрация креатинина в сыворотке крови превосходит 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 цирроз печени*

Если соотношение  $Na^+ / K^+$  в моче более 1, суточная доза составляет 100 мг. Если это соотношение меньше 1, доза препарата должна находиться в интервале 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 верошпирон нужно понизить до 1-2 мг / кг массы тела. При необходимости можно приготовить суспензии из измельченных таблеток 25 мг.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим постепенным увеличением до достижения максимального эффекта. Следует принимать во внимание, что имеют место печеночные и почечные нарушения, поскольку они влияют на метаболизм препарата и его выведение.

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

## *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.

## **Дети**

Применять в педиатрической практике по назначению врача.

## **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: назначением диуретиков, которые выводят калий; парентеральным введением глюкозы с инсулином, в тяжелых случаях - проведением гемодиализа.

## **Побочные реакции**

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

Нежелательные реакции указаны в виде распределения по системно-органными классами согласно MedDRA и с указанием частоты согласно MedDRA: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ); редкие (от  $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ); единичные (от  $\geq 1 / 10000$  до  $< 1/1000$ ); редкие ( $< 1/10000$ ), частота не установлена (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                                                       |                           |                           |                                         | Гиперчувствительность                 |
| 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<br>дыхательной<br>системы, органов<br>грудной клетки и<br>средостения |  |                |  |                                                                         |
| Со стороны<br>пищеварительной<br>системы                                         |  | Тошнота, рвота |  | Гастрит, язва,<br>желудочное<br>кровотечение, боль в<br>желудке, диарея |
| Со стороны<br>пищеварительной<br>системы                                         |  |                |  |                                                                         |
| Со стороны кожи и<br>подкожной<br>клетчатки                                      |  |                |  | Сыпь, крапивница                                                        |

|                                                           |                                                                                                                                                                                          |                        |                    |  |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|--|
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани |                                                                                                                                                                                          |                        |                    |  |
| Со стороны мочевыделительной системы                      |                                                                                                                                                                                          |                        |                    |  |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез        | Снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия (у мужчин), болезненность молочной железы, боль в груди (у мужчин), увеличение молочной железы, менструальные нарушения (у женщин) | Бесплодия <sup>5</sup> |                    |  |
| Системные нарушения и осложнения в месте введения         |                                                                                                                                                                                          |                        | Астения, усталость |  |

|                                          |  |  |  |  |
|------------------------------------------|--|--|--|--|
| Изменения<br>лабораторных<br>показателей |  |  |  |  |
|------------------------------------------|--|--|--|--|

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» для данного 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 при температуре не выше 30 ° С.

#### **Упаковка**

20 таблеток в блистере, 1 блистер 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](#).