

espironolactona

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido

25 mg, 50 mg e 100 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

espironolactona

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 25 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60* ou 450* unidades.

Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60*, 450* ou 500* unidades.

Comprimido de 100 mg. Embalagem contendo 15, 16, 30, 60* ou 450* unidades.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 25 mg contém:

espironolactona25 mg

excipiente* q.s.p.....1 com

*sulfato de cálcio di-hidratado, estearato de magnésio, povidona e amido.

Cada comprimido de 50 mg contém:

espironolactona50 mg

excipiente* q.s.p.....1 com

*sulfato de cálcio di-hidratado, estearato de magnésio, povidona e amido.

Cada comprimido de 100 mg contém:

espironolactona100 mg

excipiente* q.s.p.....1 com

*sulfato de cálcio di-hidratado, estearato de magnésio, povidona e amido.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A espironolactona é indicada para:

- . hipertensão essencial;
- . distúrbios edematosos, tais como: edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica;
- . edema idiopático;
- . terapia auxiliar na hipertensão maligna;
- . hipopotassemia quando outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas;
- . profilaxia da hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos, ou quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias.
- . diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência cardíaca grave: O Estudo Randomizado de Avaliação de espironolactona (RALES¹) foi um estudo multinacional, duplo-cego em pacientes com fração de ejeção $\leq 35\%$, história de insuficiência cardíaca Classe IV da New York Heart Association (NYHA) de 6 meses e insuficiência cardíaca de Classe III-IV na época da randomização. Todos os pacientes deveriam estar tomando um diurético de alça e, se tolerado, um inibidor da ECA. Pacientes com creatinina $> 2,5$ mg/dL na linha de base ou um aumento recente de 25% ou com potássio sérico $> 5,0$ mEq/L na linha de base foram excluídos.

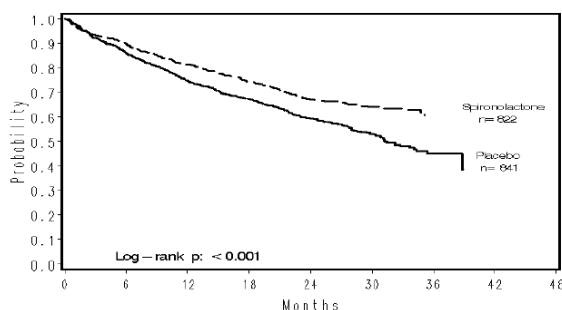
Os pacientes foram randomizados 1:1 para 25 mg de espironolactona por via oral uma vez ao dia ou ao placebo correspondente. Consultas de seguimento e avaliações laboratoriais (incluindo potássio sérico e creatinina) foram realizadas a cada quatro semanas durante as primeiras 12 semanas, a seguir a cada 3 meses durante o primeiro ano e depois a cada 6 meses. A dosagem poderia ser retida para hipercalemia grave ou se a creatinina no soro aumentar para $> 4,0$ mg/dL. Os pacientes que eram intolerantes ao regime de dosagem inicial tiveram a sua dose reduzida para um comprimido a cada dia de uma a quatro semanas. Os pacientes tolerantes a um comprimido diário em 8 semanas poderiam ter sua dose aumentada para dois comprimidos diários a critério do investigador.

O RALES envolveu 1663 pacientes em 195 centros em 15 países entre 24 de março de 1995 e 31 de dezembro de 1996. A população do estudo foi principalmente de brancos (87%, com 7% de negros, 2% de asiáticos e 4% de outros), do sexo masculino (73%) e idosos (idade média de 67 anos). A fração de ejeção média foi de 0,26. Setenta por cento eram de classe NYHA III e 29% da classe IV. A etiologia presumida de insuficiência cardíaca foi isquêmica em 55% e não-isquêmica em 45%. Havia histórico de infarto do miocárdio em 28%, de hipertensão em 24% e diabetes em 22%. A creatinina sérica basal mediana foi de 1,2 mg/dL e o clearance médio de creatina de base era de 57 mL/min. A dose diária média no final do estudo para os pacientes randomizados foi de 26 mg de espironolactona.

Medicações concomitantes incluíram um diurético de alça em 100% dos pacientes e uma ACE de inibidor em 97%. Outros medicamentos usados em qualquer momento durante o estudo incluem digoxina (78%), anticoagulantes (58%), ácido acetilsalicílico (43%) e betabloqueadores (15%). O desfecho primário do estudo RALES foi o tempo até o evento fatal de todas as causas. O RALES foi concluído antecipadamente, após um acompanhamento médio de 24 meses, por causa do benefício sobre a mortalidade detectado em uma análise intermediária planejada. As curvas de sobrevida por grupo de tratamento são mostradas na Figura 1.

Figura 1. Sobrevida por grupo de tratamento no estudo RALES

Figure 1. Survival by Treatment Group in RALES



A espironolactona reduziu o risco de morte em 30% comparado ao placebo ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95% entre 18% e 40%). A espironolactona reduziu o risco de morte cardíaca, a morte primariamente súbita e a morte por insuficiência cardíaca progressiva em 31% comparado ao placebo ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95%, entre 18% e 42%).

A espironolactona também reduziu o risco de hospitalização por causas cardíacas (definidas como piora da insuficiência cardíaca, angina, arritmias ventriculares ou infarto do miocárdio) em 30% ($p < 0,001$, intervalo de confiança 95%, entre 18% e 41%). Alterações na classe NYHA foram mais favoráveis com a espironolactona: no grupo de espironolactona, a classe NYHA no final do estudo melhorou em 41% dos pacientes e piorou em 38% comparado com melhora em 33% e piora em 48% no grupo placebo ($p < 0,001$).

Os índices de risco de mortalidade para alguns subgrupos são mostrados na Figura 2. O efeito favorável da espironolactona na mortalidade se mostrou semelhante em ambos os sexos e em todos os grupos etários, exceto em pacientes abaixo de 55 anos; não havia não brancos em número suficiente no estudo RALES para obter qualquer conclusão sobre efeitos diferenciais por raça. O benefício da espironolactona se mostrou maior em pacientes com níveis de potássio sérico baixos na linha de base e menor em pacientes com frações de ejeção $< 0,2$. Estas análises de subgrupo devem ser interpretadas com cautela.

Figura 2. Índices de risco de mortalidade por todas as causas por subgrupos no RALES

Figure 2. Hazard Ratios of All-Cause Mortality by Subgroup in RALES

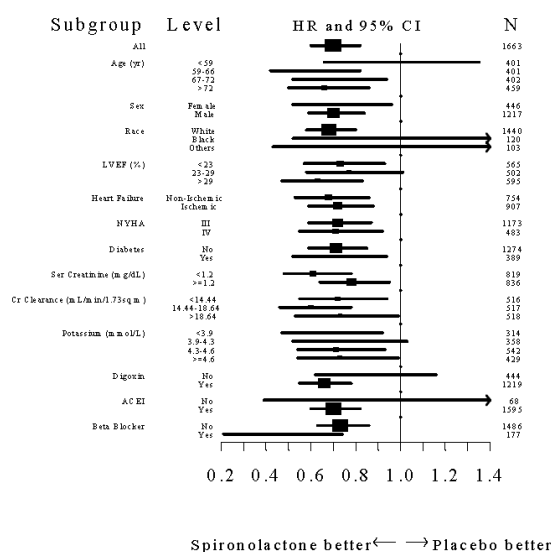


Figure 2: The size of each box is proportional to the sample size as well as the event rate. ACEI denotes angiotensin-converting enzyme inhibitor, LVEF denotes left ventricular ejection fraction, Cr Clearance denotes creatinine clearance and Ser Creatinine denotes serum creatinine.

Figura 2: o tamanho de cada caixa é proporcional ao tamanho da amostra e à frequência do evento. LVEF significa fração de ejeção ventricular esquerda, Cr Clearance significa clearance de creatina e ser Creatinine significa creatinina sérica e ACEI significa inibidor da enzima conversora de angiotensina.

A eficácia e tolerância de longo prazo de espironolactona na hipertensão essencial foram avaliadas entre 20.812 pacientes em um estudo prospectivo conduzido por Jeunemaitre e cols². Em pacientes tratados com espironolactona sozinha durante um período de acompanhamento médio de 23 meses, uma dose média de 96,5mg reduziu a pressão sistólica e a pressão diastólica em respectivamente, 18 e 10 mmHg abaixo dos níveis pré-tratamento. A redução da pressão arterial foi maior com doses de 75 a 100 mg (12,4% e 12,2%) do que com doses de 25 a 50 mg (5,3 e 6,5%, $p < 0,001$). O nível de creatinina plasmática aumentou modestamente (8,3 $\mu\text{mol/litro}$), assim como o nível de potássio plasmático (0,6 mmol/litro) (ambos $p < 0,001$); o nível de ácido úrico aumentou, mas não significativamente (10,5 $\mu\text{mol/litro}$). Os níveis de glicose em jejum e de colesterol total não mudaram, os níveis de triglicérides aumentaram ligeiramente (0,1 mmol/litro, $p < 0,05$). Estas alterações foram semelhantes em ambos os sexos e não foram influenciadas pela duração do acompanhamento. Os autores concluíram que a espironolactona administrada na prática diária reduziu a pressão arterial sem induzir efeitos adversos metabólicos.

Nishizaka e cols³ avaliaram o benefício anti-hipertensivo de adição de baixas doses de espironolactona a regimes de múltiplos fármacos, que incluíram um diurético e um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com hipertensão resistente com e sem aldosteronismo primário. A espironolactona em baixas doses foi associada com uma redução média adicional da pressão arterial de $21 \pm 21/10 \pm 14$ mmHg após 6 semanas e $25 \pm 20/12 \pm 12$ mmHg no acompanhamento de 6 meses. A redução da pressão arterial foi semelhante em pacientes com e sem aldosteronismo primário e foi aditiva ao uso de inibidores da ECA, BRAs e diuréticos. Os autores concluíram que baixas doses de espironolactona proporcionam uma redução aditiva significativa da pressão arterial em pacientes afro-americanos e brancos com hipertensão resistente, com e sem aldosteronismo primário.

Saruta e cols⁴ avaliaram 40 pacientes pré-operatoriamente com aldosteronismo primário devido a adenoma examinando a gravidade da hipertensão, história familiar de hipertensão, idade dos pacientes, duração da hipertensão, atividade da renina plasmática, concentração da aldosterona plasmática e eficácia de espironolactona (100 mg por dia por 10 dias) na pressão arterial. Em 30 dos 40 pacientes a pressão arterial foi reduzida para menos de 160/95 mmHg dentro de um ano após adrenalectomia (respondedores). Em outros 10 pacientes, a pressão arterial não foi reduzida marcadamente e permaneceu acima de 160/95 mmHg (não-respondedores).

Foi observada uma redução da pressão arterial média de mais de 15 mmHg após administração de espironolactona em 29 dos 30 respondedores. O outro único paciente apresentou uma redução de 11 mmHg da pressão arterial média. Por outro lado, nenhum dos não-respondedores mostrou uma redução da pressão arterial média de mais de 15 mmHg após a administração de espironolactona. A partir destes resultados os autores concluíram que a resposta pré-operatória da pressão arterial à administração de 100 mg por dia de espironolactona por 10 dias representa um indicador útil para o prognóstico pós-operatório de hipertensão em pacientes com aldosteronismo primário devido a adenoma.

Referências

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure RALES study. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
2. Jeunemaitre X(1), Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987 Oct 1;60(10):820-5.
3. Nishizaka M K, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *AJH* 2003;16:925-930.
4. Saruta T, Suzuki H, Saito I, Murai M, Tazaki H. Pre-operative evaluation of the prognosis of hypertension in primary aldosteronism owing to adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:229-234.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando principalmente no local de troca de íons sódio-potássio dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal do rim. A espironolactona causa aumento das quantidades de sódio e água a serem excretados, enquanto o potássio é retido. A espironolactona atua como diurético e como anti-hipertensivo por este mecanismo. Ela pode ser administrada sozinha ou com outros agentes diuréticos que atuam mais proximamente no túbulo renal.

Atividade antagonista da aldosterona

Níveis aumentados do mineralocorticoide, aldosterona, estão presentes no hiperaldosteronismo primário e secundário. Estados edematosos em que o aldosteronismo secundário é usualmente envolvido incluem a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica. Pela competição com a aldosterona pelos receptores, a espironolactona promove uma terapia eficaz no tratamento de edema e ascites nestas condições. A espironolactona atua contra o aldosteronismo secundário induzido pelo volume de depleção e associado com a perda de sódio causado pela terapia diurética.

A espironolactona é efetiva na diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica em pacientes com hiperaldosteronismo primário. É também efetiva na maioria dos casos de hipertensão essencial apesar do fato da secreção de aldosterona estar dentro dos limites normais no início da hipertensão essencial.

A espironolactona não demonstrou elevar as concentrações séricas de ácido úrico, precipitar crises de gota, ou alterar o metabolismo dos carboidratos.

Propriedades Farmacocinéticas

A espironolactona é rápida e extensamente metabolizada. Produtos contendo enxofre constituem os principais metabólitos e acredita-se serem os principais responsáveis, junto à espironolactona, pelos efeitos terapêuticos do medicamento. Os dados farmacocinéticos foram obtidos de 12 voluntários saudáveis que receberam 100mg de espironolactona diariamente por 15 dias. No 15º dia, a espironolactona apresentou resultados imediatamente na coleta de sangue após um café da manhã de baixa caloria.

	Fator de Acumulação: AUC (0-24 horas, Dia 15) / AUC (0-24 horas, Dia 1)	Pico Médio na Concentração Sérica	Média (SD) Meia-vida Pós-Estado de Repouso
7- α -(tiometil) espironolactona	1,25	391 ng/mL às 3,2 horas	13,8 horas (6,4) (terminal)
6- β -hidroxi-7- α - (tiometil)	1,50	125 ng/mL às 5,1 horas	15,0 horas (4,0) (terminal)

espironolactona			
canrenona	1,41	181 ng/mL às 4,3 horas	16,5 horas (6,3) (terminal)
espironolactona	1,30	80 ng/mL às 2,6 horas	Aproximadamente 1,4 horas (0,5) (β meia-vida)

A atividade farmacológica dos metabólitos da espironolactona no homem não é conhecida. Contudo, em ratos adrenalectomizados, as atividades antiminerlocorticoides dos metabólitos canrenona (C), 7- α -(tiometil) espirolactona (TMS) e 6- β -hidroxi-7- α -(tiometil) espirolactona (HTMS), relativos à espironolactona, foram 1,10, 1,28 e 0,32 respectivamente. Relativo à espironolactona, sua afinidade de ligação ao receptor de aldosterona em lâmina de rim de rato foi 0,19, 0,86 e 0,06 respectivamente.

Em humanos, a potência do TMS e do 7- α -tioespirolactona na reversão dos efeitos do mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, na composição eletrolítica urinária foram 0,33 e 0,26 respectivamente, relativo à espironolactona. Contudo, visto que as concentrações séricas deste esteroide não foram determinadas, sua incompleta absorção e/ou metabolismo de primeira passagem não poderia ser excluído como uma razão para sua reduzida atividade in vivo.

A espironolactona e seus metabólitos são mais de 90% ligados a proteínas plasmáticas. Os metabólitos são excretados primariamente na urina e secundariamente na bile.

O efeito de alimentos na absorção da espironolactona foi avaliado em estudo de dose única em nove voluntários saudáveis que não fazem uso de medicação. O alimento aumentou a biodisponibilidade da espironolactona não metabolizado por aproximadamente 100%. A importância clínica deste achado não é conhecida.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

A espironolactona administrada oralmente demonstrou ser um tumorigênico em estudos de administração na dieta realizados com ratos, com seus efeitos proliferativos manifestados nos órgãos endócrinos e no fígado. Em estudo de 18 meses utilizando doses de espironolactona de 50, 150 e 500 mg/kg/dia, houve um aumento estatisticamente significativo em adenomas benignos de tireoide e testículos e, em ratos machos, um aumento relacionado à dose nas alterações proliferativas no fígado (incluindo hepatomegalia e nódulos hiperplásicos). Em estudos de 24 meses nos quais ratos receberam doses de 10, 30, 100 e 150 mg/kg/dia de espironolactona, a faixa de efeitos proliferativos incluíram um aumento significativo de adenomas hepatocelulares e células de tumor intersticial testicular em machos, e um aumento significativo de células de adenoma folicular na tireoide e carcinomas em ambos os sexos. Há aumento estatisticamente significativo também em pólipos estroma endometrial uterino em fêmeas.

Foi observada incidência de leucemia mielocística relacionada à dose (acima de 30 mg/kg/dia), em ratos alimentados diariamente com doses de canrenoato de potássio (um componente quimicamente similar a espironolactona e cujo principal metabólito, canrenona, é também um principal produto da espironolactona no homem), por um período de 1 ano. Em estudos de 2 anos em ratos, a administração oral de canrenoato de potássio foi associada com leucemia mielocística e hepática, tireoide e tumores testiculares e mamários.

Nem espironolactona ou canrenoato de potássio produziram efeitos mutagênicos em testes utilizando bactérias ou leveduras. Na ausência de ativação metabólica, nem espironolactona ou canrenoato de potássio se mostraram mutagênicos em testes mamários in vitro. Na presença de ativação metabólica, foi relatado que a espironolactona apresenta resultados negativos em alguns testes mutagênicos mamários in vitro e inconclusivos (mas ligeiramente positivo) para mutagenicidade em outros testes mamários in vitro. Na presença de ativação metabólica, canrenoato de potássio tem sido reportado resultados positivos para mutagenicidade em alguns testes mamários in vitro, inconclusivo em alguns e negativo em outros.

Em um estudo de reprodução de três ninhadas no qual ratas fêmeas receberam doses diárias de 15 e 50 mg/kg/dia de espironolactona, não houve efeitos no acasalamento e fertilidade, mas houve um pequeno aumento na incidência de filhotes natimortos com doses de 50 mg/kg/dia. Quando injetado em ratas fêmeas (100 mg/kg/dia por 7 dias via intraperitoneal (i.p.)) de espironolactona, parece aumentar o comprimento do ciclo estral pelo prolongamento diestro durante o tratamento e induzindo constante diestro durante o período de observação pós-tratamento de 2 semanas. Estes efeitos foram associados ao retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e uma redução dos níveis de estrógeno circulante, que poderia ser esperado prejudicar o acasalamento, fertilidade e

fecundidade. A espironolactona (100 mg/kg/dia), administrado via i.p. em camundongos fêmeas durante um período de 2 semanas de coabitação com machos não tratados, diminuiu o número de concepimentos do acasalamento (este efeito mostrou ser causado pela inibição da ovulação) e diminuição do número de embriões implantados e daqueles que se tornaram uma gravidez (este efeito mostrou ser causado por uma inibição da implantação), e dose de 200 mg/kg, também aumentou o período de latência para o acasalamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A espironolactona é contraindicada a pacientes com:

- . insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria;
- . doença de Addison;
- . hipercalemia;
- . hipersensibilidade conhecida à espironolactona;
- . uso concomitante de eplerenona.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular, ou outras drogas ou condições conhecidas que possam causar hiperpotassemia, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar à hiperpotassemia grave.

É aconselhável realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos, tendo em vista a possibilidade de hiperpotassemia, hiponatremia e uma possível elevação transitória da ureia sérica especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática.

Acidose metabólica hiperclorêmica reversível, usualmente em associação com hiperpotassemia, foi relatada em alguns pacientes com cirrose hepática descompensada, mesmo quando a função renal é normal.

Hiperpotassemia em pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave

Hiperpotassemia pode ser fatal. É crítico monitorar e controlar os níveis séricos de potássio em pacientes com insuficiência cardíaca grave recebendo espironolactona. Evitar o uso de outros diuréticos poupadores de potássio. Evitar uso de suplementos orais de potássio em pacientes com o potássio sérico > 3.5 mEq/L. A recomendação de monitoramento de potássio e creatinina é uma semana após início ou aumento da dose de espironolactona, mensalmente após os três primeiros meses e a cada quatro meses, por um ano e após, a cada 6 meses. Descontinuar ou interromper o tratamento se potássio sérico > 5 mEq/L ou se a creatinina sérica > 4 mg/dL.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

A espironolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelhos que receberam espironolactona apresentaram taxa de concepção reduzida, aumento da taxa de reabsorção e número menor de nascimentos vivos. Nenhum efeito embriotóxico foi observado em ratos aos quais houve administração de altas doses de espironolactona, no entanto, houve relato de hipoprolactinemia limitada e relacionada à dose, assim como diminuição dos pesos da próstata ventral e da vesícula seminal em machos e aumento da secreção de hormônio luteinizante e dos pesos ovariano e uterino em fêmeas. Feminização da genitália externa em fetos masculinos foi relatada em outro estudo em ratos.

Não há estudos em mulheres grávidas. A espironolactona deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benéfico justificar o risco potencial para o feto.

A canrenona, um metabólito ativo e principal da espironolactona, aparece no leite materno. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite materno e devido ao desconhecido potencial para eventos adversos sobre o lactante, uma decisão deve ser tomada em relação à descontinuação do tratamento levando-se em conta a importância do fármaco para a mãe.

A espironolactona é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Sonolência e tontura ocorrem em alguns pacientes. É recomendada precaução ao dirigir ou operar máquinas até que a resposta inicial ao tratamento seja determinada.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de medicamentos conhecidos por causar hiperpotassemia com espironolactona pode resultar em hiperpotassemia grave.

A espironolactona pode ter um efeito aditivo quando administrada concomitantemente com outros diuréticos e anti-hipertensivos. A dose desses fármacos deverá ser reduzida quando espironolactona for incluída ao tratamento.

A espironolactona reduz a resposta vascular à norepinefrina. Devem ser tomados cuidados com a administração em pacientes submetidos à anestesia enquanto esses estiverem sendo tratados com espironolactona.

Foi demonstrado que a espironolactona aumenta à meia-vida da digoxina.

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides tais como ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico podem atenuar a eficácia natriurética dos diuréticos devido à inibição da síntese intrarrenal de prostaglandinas e foi demonstrado que atenuam o efeito diurético da espironolactona.

A espironolactona aumenta o metabolismo da antipirina.

A espironolactona pode interferir na análise dos exames de concentração plasmática de digoxina.

Acidose metabólica hipercalêmica foi relatada em pacientes que receberam espironolactona concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

Coadministração de espironolactona e carbenoxolona pode resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

A espironolactona se liga ao receptor androgênico e pode aumentar os níveis de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes com câncer de próstata tratados com abiraterona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido de 25 mg na cor branca, circular, biconvexo e monossectado.

Comprimido de 50 mg na cor branca, circular, plano e monossectado.

Comprimido de 100 mg na cor branca, circular, plano e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para adultos: a dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

Hipertensão Essencial

Dose usual de 50 mg/dia a 100 mg/dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de 2 semanas, até 200 mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo 2 semanas para garantir uma resposta adequada do tratamento. A dose deverá ser ajustada conforme necessário.

Doenças Acompanhadas por Edema

A dose diária pode ser administrada tanto em doses fracionadas como em dose única.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

É recomendado administrar uma dose inicial diária de 100 mg de espironolactona, administrada em dose única ou dividida, podendo variar entre 25 mg e 200 mg diariamente. A dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Cirrose Hepática

Se a relação sódio urinário/potássio urinário (Na^+ / K^+) for maior que 1,0 (um), a dose usual é de 100 mg/dia. Se essa relação for menor do que 1,0 (um), a dose recomendada é de 200 mg/dia a 400 mg/dia. A dose de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Síndrome Nefrótica

A dose usual em adultos é de 100 mg/dia a 200 mg/dia. A espironolactona não demonstrou afetar o processo patológico básico, e seu uso é aconselhado somente se outra terapia for ineficaz.

Edema Idiopático

A dose habitual é de 100 mg por dia.

Edema em Crianças

A dose diária inicial é de aproximadamente 3,3 mg/kg de peso administrada em dose fracionada. A dosagem deverá ser ajustada com base na resposta e tolerabilidade do paciente. Se necessário pode ser preparada uma suspensão triturando os comprimidos de espironolactona com algumas gotas de glicerina e acrescentando líquido com sabor. Tal suspensão é estável por 1 mês quando mantida em local refrigerado.

Hipopotassemia/hipomagnesemia

25 mg/dia a 100 mg/dia é útil no tratamento da hipopotassemia e/ou hipomagnesemia induzida por diuréticos, quando suplementos orais de potássio e/ou magnésio forem considerados inadequados.

Diagnóstico e Tratamento do Hiperaldosteronismo Primário

A espironolactona pode ser empregada como uma medida diagnóstica inicial para fornecer evidência presuntiva de hiperaldosteronismo primário enquanto o paciente estiver em dieta normal.

Teste a longo prazo: dose diária de 400 mg por 3 ou 4 semanas. A correção da hipopotassemia e hipertensão revelam a evidência presuntiva para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Teste a curto prazo: dose diária de 400 mg por 4 dias. Se o potássio sérico se eleva durante a administração de espironolactona, porém diminui quando é descontinuado, o diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário deve ser considerado.

Tratamento Pré-operatório de Curto Prazo de Hiperaldosteronismo Primário

Quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo for bem estabelecido por testes mais definitivos, espironolactona pode ser administrada em doses diárias de 100 mg a 400 mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados inaptos para cirurgia, espironolactona pode ser empregada como terapia de manutenção em longo prazo, com o uso da menor dose efetiva individualizada para cada paciente.

Hipertensão Maligna

Somente como terapia auxiliar e quando houver excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica. A dose inicial é de 100 mg/dia, aumentada quando necessário a intervalos de duas semanas para até 400 mg/dia. A terapia inicial pode incluir também a combinação de outros fármacos anti-hipertensivos à espironolactona. Não reduzir automaticamente a dose dos outros medicamentos como recomendado na hipertensão essencial.

Dose omitida: Caso o paciente esqueça-se de tomar espironolactona no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas em associação com o tratamento com espironolactona:

Reações adversas por categoria de frequência de Sistema de Classe de Órgãos e CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica e dentro de cada Sistema de Classe de Órgãos e categoria de frequência.

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito Raro $< 1/10.000$	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Neoplasmas benignos, malignos e não específicos (incluindo cistos e pólipos)	--	--	Neoplasma benigno de mama (masculino)	--	--	--
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	--	--	--	--	--	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperpotassemia	--	Distúrbios eletrolíticos	--	--	--
Distúrbios psiquiátricos	--	Estado de confusão mental	--	--	--	Alteração na libido
Distúrbios do sistema nervoso	--	Tontura	--	--	--	--
Distúrbios gastrointestinais	--	Náusea	--	--	--	Distúrbio gastrointestinal
Distúrbios hepatobiliares	--	--	Função hepática anormal	--	--	--
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	--	Prurido, rash	Urticária	--	--	Necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), erupção ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), alopecia, hipertricose
Distúrbios musculoesquelético e tecidos conjuntivos	--	Espasmos musculares	--	--	--	--
Distúrbios renal e urinário	--	Insuficiência renal aguda	--	--	--	--
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário	--	Ginecomastia, dor nas mamas (masculino) ^a	Distúrbios menstruais, dor nas mamas (feminino) ^b	--	--	--
Distúrbios gerais e condição no local de administração	--	Mal-estar	--	--	--	--

Abreviações: CDS = Core Data Sheet; CIOMS = Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas; F = feminino; LLT = termo do nível mais baixo; M = masculino; TP = termo preferido; WHO-ART = Terminologia de Reações Adversas a Medicamentos da Organização Mundial da Saúde.

^a O termo dor mamária é mapeado a partir do CDS e a frequência é derivada do termo dor mamária (M) da WHO-ART, no entanto, a dor mamária no homem é o LLT.

^b A dor mamária é o TP do CDS, e a frequência é derivada do termo dor mamária (F) da WHO-ART.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa, ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação. Não existe nenhum antídoto específico. O uso de espironolactona deve ser descontinuado e a ingestão de potássio (incluindo fontes alimentares) restringida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0583.0285

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/07/2022.

bula-prof-019329-GER-070422

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/07/2013	0597885/13-8	(10459) GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA, devido ao registro do produto	VPS	Comprimidos de 25 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 50 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 100 mg embalagem de 15, 16, 30. Embalagens Fracionáveis: 60 e 90 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg. Embalagem Hospitalar: 75 e 450 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg e 500 comp para a concentração de 50 mg.
25/11/2014	1057760/14-2	(10452) GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS	Comprimidos de 25 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 50 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 100 mg embalagem de 15, 16, 30. Embalagens Fracionáveis: 60 e 90 comp para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg. Embalagem Hospitalar: 75 e 450 comp para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg e 500 comp para a concentração de 50 mg.
31/05/2016	1845733/16-9	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS	Comprimidos de 25 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 50 mg

							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		embalagem de 15, 30. Comprimidos de 100 mg embalagem de 15, 16, 30. Embalagens Fracionáveis: 60 e 90 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg. Embalagem Hospitalar: 75 e 450 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg e 500 comp para a concentração de 50 mg.
20/02/2018	0131720/18-2	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	Comprimidos de 25 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 50 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 100 mg embalagem de 15, 16, 30. Embalagem Hospitalar: 60 e 450 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg 500 comprimidos para a concentração de 50 mg.
18/09/2018	0907884/18-3	(10452) -	N/A	N/A	N/A	N/A	6 - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8 - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos de 25 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 50 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 100 mg embalagem de 15, 16, 30. Embalagem Hospitalar: 60 e

		GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1120628/15- 4	10145- Genérico- Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	20/08/2018	III DIZERES LEGAIS		450 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg 500 comprimidos para a concentração de 50 mg.
			N/A	N/A	N/A	N/A	8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR 9 - REAÇÕES ADVERSAS		
			22/12/2015	1120628/15- 4	10145- Genérico- Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	20/08/2018	III DIZERES LEGAIS	VPS	
28/01/2020	0280899/20-4	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimidos de 25 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 50 mg embalagem de 15, 30. Comprimidos de 100 mg embalagem de 15, 16, 30. Embalagem Hospitalar: 60 e 450 comprimidos para as concentrações de 25 mg, 50 mg e 100 mg 500 comprimidos para a concentração de 50 mg.
							9 - REAÇÕES ADVERSAS III DIZERES LEGAIS	VPS	

02/02/2021	0431432/21-8	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos de 25 mg. Embalagem de 15, 30, 60* ou 450*. Comprimidos de 50 mg. Embalagem de 15, 30, 60*, 450* ou 500*. Comprimidos de 100 mg. Embalagem de 15, 16, 30, 60* ou 450*. *Embalagem Hospitalar
							9 - REAÇÕES ADVERSAS III DIZERES LEGAIS	VPS	
09/12/2021	5050480/21-3	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 25 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60* ou 450* unidades. Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60*, 450* ou 500* unidades. Comprimido de 100 mg. Embalagem contendo 15, 16, 30, 60* ou 450* unidades. *Embalagem hospitalar
09/06/2022	-	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido de 25 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60* ou 450* unidades. Comprimido de 50 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60*, 450* ou 500* unidades. Comprimido de 100 mg. Embalagem contendo 15, 16, 30, 60* ou 450* unidades. *Embalagem hospitalar