

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Верошпирон, таблетки 25 мг**  
**Верошпирон, капсулы, твердые, 50 мг**  
**Верошпирон, капсулы, твердые, 100 мг**

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

*Верошпирон, таблетки 25 мг*

Каждая таблетка содержит 25,0 мг спиронолактона. Кроме того, каждая таблетка также содержит 146,0 мг лактозы моногидрата.

*Верошпирон, капсулы, твердые, 50 мг*

Каждая капсула содержит 50,0 мг спиронолактона. Кроме того, каждая капсула 50 мг также содержит 127,5 мг лактозы моногидрата.

*Верошпирон, капсулы, твердые, 100 мг*

Каждая капсула содержит 100 мг спиронолактона. Кроме того, каждая капсула 100 мг также содержит 255,0 мг лактозы моногидрата.

### Вспомогательные вещества с известными свойствами:

Каждая таблетка содержит 146,0 мг лактозы моногидрата, каждая капсула 50 мг содержит 127,5 мг лактозы моногидрата, каждая капсула 100 мг содержит 255,0 мг лактозы моногидрата.

Капсулы, твердые, 100 мг содержат краситель «желтый закат» (E 110).

Полный список вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

*Верошпирон, таблетки 25 мг*

Почти белые, плоские, круглые таблетки с фаской, с характерным запахом меркаптана и с маркировкой «VEROSPIRON» на одной стороне.

*Верошпирон, капсулы, твердые, 50 мг*

Верхняя часть: желтая, непрозрачная.

Нижняя часть: белая, непрозрачная.

Содержимое капсулы: 225 мг белых или почти белых гранул.

Твердые желатиновые капсулы, размер № 3.

OGYÉI/7467/2016  
OGYÉI/7469/2016  
OGYÉI/7470/2016

Высота: около 15,6 мм

Диаметр: около 5,5 мм

*Верошпирон, капсулы, твердые, 100 мг*

Верхняя часть: оранжевая, непрозрачная.

Нижняя часть: желтая, непрозрачная.

Содержимое капсулы: 450 мг белых или почти белых гранул.

Твердые желатиновые капсулы, размер № 0.

Высота: около 21,5 мм

Диаметр: около 7,2 мм

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **4.1 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.

### **4.2 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) Короткий тест: спиронолактон принимается по 400 мг/сут в течение 4 дней. При увеличении содержания калия в крови во время приема верошпирона 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 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 верошпирон может применяться совместно с диуретиком, действующим в более проксимальном отделе почечного канальца. В этом случае дозу верошпирона 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 5.1) 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 4.4).

### *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 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 верошпирона 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 4.4).

#### 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.

### **4.3 Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

- С особой осторожностью спиронолактон следует применять у пациентов, основное заболевание которых может провоцировать развитие ацидоза и/или гиперкалиемии.
- Пациенты с диабетической нефропатией имеют повышенный риск развития гиперкалиемии.
- Прием спиронолактона может вызвать транзиторное повышение азота мочевины крови (АМК), особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек и гиперкалиемии. Спиронолактон 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 спиронолактона 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 спиронолактон. 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 спиронолактона, 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 спиронолактона. (См. раздел 4.2 *Дополнительная терапия сердечной недостаточности*).

- У пациентов с порфирией верошпирон следует применять с особой осторожностью, поскольку многие препараты провоцируют обострения порфирии.
- При приеме препарата запрещается употребление алкоголя.
- В случае непереносимости лактозы следует принимать во внимание, что каждая таблетка верошпирона содержит 146,0 мг лактозы моногидрата, капсулы 50 мг содержат 127,5 мг лактозы моногидрата, а капсулы 100 мг содержат 255,0 мг лактозы моногидрата. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Капсулы Верошпирона 100 мг содержат в своем составе краситель «желтый закат» (Е 110), который может вызвать аллергические реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия**

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 вазодилататорами* 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 карбеноксолон и спиронолактона.
  - *Карбамазетин* – при одновременном применении с диуретиками препарат может вызвать

клинически значимую гипонатриемию.

- *гепарин, низкомолекулярный гепарин* – одновременное применение со спиронолактоном 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.

#### **4.6 Репродуктивная функция, беременность и период грудного вскармливания**

##### Беременность

Спиронолактон обладает антиандрогенным эффектом у человека, поэтому его не следует применять во время беременности (см. раздел 4.3). Спиринолактон 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.

#### **4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и 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.

#### **4.8 Нежелательные эффекты**

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  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота не установлена (нельзя оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс согласно MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота не установлена
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					Тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия	
Нарушения со стороны иммунной системы				Гиперчувствительность		
Нарушения со стороны эндокринной системы					Гирсутизм	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкалиемия <sup>1</sup>	Гиперкалиемия <sup>2</sup>		Гипонатриемия, дегидратация, порфирия		Гиперхлоремический ацидоз
Нарушения психики			Дезориентация			
Нарушения со стороны нервной системы			Сонливость <sup>3</sup> , Головная боль		Паралич, параплегия	
Нарушения со стороны сердца	Аритмии <sup>4</sup>					
Нарушения со стороны сосудов					Васкулит	Нежелательная артериальная гипотензия

<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>					Изменение голоса	
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>		Тошнота, рвота		Гастрит, язва, желудочное кровотечение , боль в желудке, диарея		
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>					Гепатит	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>				Сыпь, крапивница	Алопеция, экзема, кольцевидная эритема, волчаночноподобные изменения кожи	Буллезный пемфигоид <sup>6</sup>
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>					Остеомаляция	
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>					Острая почечная недостаточность	

<b>Нарушения со стороны половых органов и молочных желез</b>	Снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия (у мужчин), болезненность молочных желез, боль в груди (у мужчин), увеличение молочных желез, нарушения менструального цикла (у женщин)	Бесплодие <sup>5</sup>				
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>			Астения, усталость			
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>					Повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови	повышение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c)

<sup>1</sup> У пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов, одновременно получающих препараты калия.

<sup>2</sup> У пожилых пациентов, при сахарном диабете и у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ.

<sup>3</sup> У пациентов с циррозом печени.

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

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

<sup>6</sup> Как правило, при длительном применении.

Обычно после прекращения приема спиронолактона нежелательные эффекты исчезают.

#### Сообщение о подозрении на нежелательные реакции

Сообщать о подозрениях 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, описанную в **Приложении V**.

### **4.9 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.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамика**

Фармакотерапевтическая группа: Диуретики, калийсберегающие средства, антагонисты альдостерона, Код АТХ: C03DA01

Спиронолактон является конкурентным антагонистом альдостерона. В дистальных отделах нефрона спиронолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет экскрецию калия под действием альдостерона. Препарат не только усиливает экскрецию ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и ослабляет экскрецию ионов  $\text{K}^+$ , он также ингибирует экскрецию ионов  $\text{H}^+$  с мочой.

Вследствие диуретического эффекта спиронолактон 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 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. 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% у мужчин в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Частота развития тяжелой гиперкалиемии была одинаково низкой в обеих группах пациентов.

## **5.2 Фармакокинетика**

Спиронолактон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Активно связывается с белками плазмы крови (примерно на 90%). Спинонолактон быстро метаболизируется в организме человека. Фармакологически активными метаболитами спиронолактона являются 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 более длительный (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 натощак 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.

### **5.3 Данные доклинических исследований по безопасности**

Согласно литературным данным, долговременное применение препарата в максимальных для человека дозах у животных вызывало развитие злокачественных новообразований и миелоидного лейкоза, таким образом, следует избегать длительного применения спиронолактона.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

*Таблетки:*

Кремний коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

*Содержимое капсулы:*

Натрия лаурилсульфат, магния стеарат, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

*Оболочка капсулы:*

*Капсулы 50 мг:*

Хинолиновый желтый (E 104), титана диоксид (E 171), желатин.

*Капсулы 100 мг:*

Краситель «желтый закат» (E 110), хинолиновый желтый (E 104), титана диоксид (E 171),

желатин.

## **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3 Срок годности**

5 лет.

## **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

*Верошпирон, таблетки 25 мг*

Хранить при температуре не выше 25°C.

*Верошпирон, капсулы 50 мг и 100 мг*

Данный лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

## **6.5 Тип и содержимое упаковки**

*Таблетки:*

20 таблеток, упакованных в прозрачные контурные ячейковые упаковки ПВХ/ алюминий, помещенные в картонную пачку.

*Капсулы:*

30 капсул в твердой оболочке, упакованных в бесцветные прозрачные контурные ячейковые упаковки ПВХ/ алюминий, помещенные в картонную пачку.

## **6.6 Особые меры предосторожности при утилизации и ином обращении**

**Примечание:** ✕ (один крест)

**Условия отпуска:** группа II.

Препарат отпускается по рецепту врача. (V)

Любой неиспользованный продукт или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ОАО «Гедеон Рихтер»  
Н-1103 Будапешт  
ул. Дёмрёи, 19-21  
Венгрия

**8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ**

ОГҮІ-Т-3381/01 (Верошпирон, таблетки 25 мг)  
ОГҮІ-Т-3381/04 (Верошпирон, капсулы 50 мг)  
ОГҮІ-Т-3381/03 (Верошпирон, капсулы 100 мг)

**9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 1970 (таблетки, 25 мг), 1996 (капсулы 50 мг или 100 мг)

Дата последней перерегистрации: 2 апреля 2010 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

18 марта 2016 г.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

**Verospiron 25 mg tablets**  
**Verospiron 50 mg capsules, hard**  
**Verospiron 100 mg capsules, hard**

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### *Verospiron 25 mg tablets*

Each tablet contains 25.0 mg spironolactone. The preparation also contains 146.0 mg lactose monohydrate in each tablet.

### *Verospiron 50 mg capsules, hard*

Each capsule, hard contains 50.0 mg spironolactone. The 50 mg capsule also contains 127.5 mg lactose monohydrate in each capsule.

### *Verospiron 100 mg capsules, hard*

Each capsule, hard contains 100 mg spironolactone. The 100 mg capsule also contains 255.0 mg lactose monohydrate in each capsule.

### Excipient(s) with known effect:

Each tablet contains 146.0 mg lactose monohydrate, the 50 mg capsule contains 127.5 mg lactose monohydrate and the 100 mg capsule contains 255.0 mg lactose monohydrate.

The 100 mg capsule contains Sunset yellow (E 110)

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

### *Verospiron 25 mg tablets*

Almost white, round, flat, bevelled edged tablets with a characteristic mercaptane-like odour, having an imprinting VEROSPIRON on the one side.

### *Verospiron 50 mg capsules, hard*

Upper part: yellow, opaque.

Lower part: white, opaque.

Filling: 225 mg white or almost white granules.

Hard gelatine capsules, size No. 3.

Length: approx. 15.6 mm

Diameter: approx. 5.5 mm

### *Verospiron 100 mg capsules, hard*

Upper part: orange, opaque.

Lower part: yellow, opaque.

Filling: 450 mg white or almost white granules.

Hard gelatine capsules, size No. 0.

Length: approx. 21.5 mm

Diameter: approx. 7.2 mm

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

- *In congestive heart failure* when the patient is not responsive to, or is intolerant of other therapeutic measures, or the effect of other diuretics has to be potentiated.
- *Essential hypertension*, mainly in case of hypokalaemia, usually in combination with other antihypertensive drugs.
- In cirrhosis of the liver accompanied by oedema and/or ascites.
- For the treatment of primary hyperaldosteronism.
- In case of oedema in nephrotic syndrome.
- For the treatment of hypokalaemia when the patient cannot receive any other therapy.
- Prevention of hypokalaemia in patients taking digitalis when other measures are considered inappropriate.

## 4.2 Posology and method of administration

### Posology

#### *Adults*

#### Primary hyperaldosteronism

##### *For establishing the diagnosis*

- a) Long test: Spironolactone should be given at a daily dosage of 400 mg for three to four weeks. Correction of hypokalaemia and of hypertension provides presumptive evidence of primary hyperaldosteronism.
- b) Short test: Spironolactone should be given at a daily dosage of 400 mg for four days. If serum potassium increases during its administration but decreases when Verospiron is discontinued, a presumptive diagnosis of primary hyperaldosteronism should be considered.

#### *Treatment*

Spironolactone is administered in doses of 100 to 400 mg daily in preparation for surgery. For patients who are considered unsuitable for surgery, spironolactone may be employed for long-term maintenance therapy at the lowest effective dosage. In this case the initial dose can be reduced every 14 days until the lowest effective dose is reached. In case of long-term treatment Verospiron is advised to administer in combination with other diuretics in order to reduce adverse effects.

#### Oedemas in case of congestive heart failure or, nephrotic syndrome

The initial daily dose is 100 mg which may range from 25 to 200 mg daily in either single or two divided doses. When higher doses are administered, Verospiron may be combined with a diuretic acting at a more proximal site in the renal tubule. In this case the dosage of Verospiron should be changed.

#### Additional treatment of severe heart failure (NYHA Class III-IV and EF $\leq$ 35%)

Based on the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES: see also section 5.1), treatment in conjunction with standard therapy should be initiated at a dose of spironolactone 25 mg once daily if serum potassium is  $\leq$ 5.0 mEq/l and serum creatinine is  $\leq$ 2.5 mg/dl. Patients who tolerate 25 mg once daily may have their dose increased to 50 mg once daily as clinically indicated. Patients who do not tolerate 25 mg once daily may have their dose reduced to 25 mg every other day. (See section 4.4).

#### Additional treatment of arterial hypertension when previous treatment with other antihypertensive medicines is insufficient.

The initial dose is 25 mg daily in single dose, in combination with other antihypertensives. If blood pressure is not achieved the target value after 4 weeks the dose can be doubled. Blood potassium and creatinine levels should be evaluated before introduction of spironolactone in hypertensive patients receiving medication which can cause hyperkalaemia (e.g ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers). Treatment should not be started in patients with blood potassium  $>$ 5.0 mmol/l or blood creatinine  $>$ 2.5 mg/dl. Frequent monitoring of potassium and creatinine levels in blood is necessary within the first 3 months of treatment.

#### Ascites and oedemas due to cirrhosis of the liver

If Na/K urine level is higher than 1.0, the daily dose is 100 mg. If level is lower than 1.0, the dose is 200 to 400 mg daily.

Maintenance dosage should be determined individually.

#### Hypokalaemia

25-100 mg daily, if potassium supplementation or other potassium sparing methods are not adequate.

#### Paediatric population

The initial dose is 1 to 3 mg/kg body-weight daily in either single dose or 2-4 divided doses. The dosage should be decreased to 1 to 2 mg/kg in case of maintenance therapy or if Verospiron is given in combination with other diuretics.

If necessary a suspension may be prepared by crushing 25 mg tablets.

#### Elderly patients

It is recommended that treatment is started with the lowest dose and titrated upwards as required to achieve maximum benefit. Care should be taken with severe hepatic and renal impairment which may alter the metabolism and excretion of spironolactone. In addition the risk of hyperkalemia should be taken into account in case of elderly patients (see section 4.4).

#### Method of administration

Generally, the daily dose of spironolactone is administered one or divided into two portions after meals. The taking of the daily dose or the daily first dose is recommended in the morning.

### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Anuria.
- Acute renal failure.
- Severe impairment of renal function (glomerular filtration rate <10 ml/min).
- Heart failure (glomerular filtration <30 ml/min or serum creatinine >220 µmol/l).
- Hyperkalaemia.
- Hyponatraemia.
- Addison's disease.
- Concomitant use of eplerenone or other potassium-sparing diuretics.
- Pregnancy and lactation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

- Spironolactone should be given with great caution when the underlying disease is prone to develop acidosis and/or hyperkalaemia.
- Patients with diabetic nephropathy have risk of hyperkalaemia.
- Spironolactone therapy may cause a transient elevation of BUN, especially in patients with pre-existing renal impairment and hyperkalaemia. Spironolactone may cause reversible hyperchloremic metabolic acidosis. Thus in case of renal and hepatic impairment and in the elderly the monitoring of renal function and serum electrolytes should be performed at periodic intervals.
- Concomitant use of medicinal products known to cause hyperkalaemia (e.g.: other potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, aldosterone blockers, heparin, low molecular weight heparin, potassium supplements, a diet rich in potassium, or salt substitutes containing potassium) with spironolactone may result in severe hyperkalaemia.
- Hyperkalaemia may be fatal. It is critical to monitor and manage serum potassium in patients with severe heart failure receiving spironolactone. Avoid using other potassium-sparing diuretics. Avoid using oral potassium supplements in patients with serum potassium >3.5 mEq/l. The recommended monitoring for potassium and creatinine is one week after initiation or increase in dose of spironolactone, monthly for the first 3 months, then quarterly for a year, and then every 6 months. Discontinue or interrupt treatment for serum potassium >5 mEq/l or for

- serum creatinine >4 mg/dl. (See section 4.2 *Additional treatment of heart failure*).
- Verospiron should be given with great caution for patients with porphyria, since many preparations provokes occurrence of acute porphyria.
- During the treatment the consumption of alcoholic beverages is forbidden.
- In case of lactose intolerance it should be taken into consideration that each tablet contains 146.0 mg lactose monohydrate, the 50 mg capsules contain 127.5 mg lactose monohydrate and the 100 mg capsule contains 255.0 mg lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.
- The Verospiron 100 mg capsule contains colorant - Sunset yellow (E 110) - which can cause allergic reactions.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use of Verospiron with

- other *potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, aldosterone blockers, potassium supplements*, a diet rich in potassium, or salt substitutes containing potassium, may lead to severe hyperkalaemia.
- In addition to other medicinal products known to cause hyperkalaemia concomitant use of *trimethoprim/sulfamethoxazole (an antibiotic called co-trimoxazole)* with spironolactone may result in clinically relevant hyperkalaemia.
- *other diuretics - increased diuresis.*
- *immunosuppressant drugs, ciclosporin and tacrolimus* may increase the risk of hyperkalaemia caused by spironolactone.
- *cholestyramine, ammonium chloride* may also increase the risk of hyperkalaemia and hyperchloremic metabolic acidosis.
- *tricyclic antidepressants and antipsychotics* may enhance the hypotensive effect of spironolactone.
- *antihypertensive drugs* - Potentiation of the effect of antihypertensive drugs occurs and their dosage may need to be reduced when spironolactone is added to the treatment regime and then adjusted as necessary. Since ACE inhibitors decrease aldosterone production they should not routinely be used with spironolactone, particularly in patients with known renal impairment.
- Concomitant use with *glyceryl trinitrate and other nitrates*, or other vasodilators, may further reduce blood pressure caused by spironolactone.
- *alcohol, barbiturates, or narcotics* - they may potentiate orthostatic hypotensive effect of spironolactone.
- *pressor amines (norepinephrine)* - spironolactone reduces the vascular responsiveness to norepinephrine. Therefore, caution should be exercised in the management of patients subjected to regional or general anaesthesia while they are being treated with spironolactone.
- *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)* - in some patients, the administration of an NSAID can reduce the diuretic, natriuretic, and antihypertensive effect of loop, potassium-sparing and thiazide diuretics. Combination of NSAIDs, e.g., acetylsalicylic acid, indomethacin and mefenamic acid, with potassium-sparing diuretics has been associated with severe hyperkalaemia. Therefore, when spironolactone and NSAIDs are used concomitantly, the patient should be observed closely to determine if the desired effect of the diuretic is obtained.
- *glucocorticoids, ACTH* - intensified electrolyte depletion, particularly hypokalaemia, may occur.
- *digoxin* - spironolactone may increase the half-life of digoxin, which may result in increased serum digoxin levels and subsequent digitalis toxicity. It may be necessary to reduce the doses of digoxin when spironolactone is administered, and the patient should be carefully monitored to avoid over or underdigitalization.
- *drug/laboratory test interactions* - Several reports of possible interference with digoxin radioimmunoassays by spironolactone, or its metabolites, have appeared in the literature. Its clinical significance is not yet clear.
- *in fluorometric assays*, spironolactone may interfere with the estimation of compounds with similar fluorescence characteristics (e.g. cortisol, epinephrine).

- *antipyrine* - Spironolactone enhances the metabolism of antipyrine.
- *lithium* - Lithium generally should not be given with diuretics. Diuretic agents reduce the renal clearance of lithium and add a high risk of lithium toxicity.
- *carbenoxolone* - may cause sodium retention and thus decrease the effectiveness of spironolactone. Concurrent use of the two agents should be avoided.
- *Carbamazepine* - it may cause clinically significant hyponatraemia when it is used concomitantly with diuretics.
- *heparin, low molecular weight heparin* - Concomitant use may lead to severe hyperkalaemia.
- *coumarine derivatives* - their effects are decreased.
- Spironolactone may increase the effect of *GnRH analogues* (triptoreline, busereline, gonadoreline).

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

Its antiandrogenic effect is proven in humans, therefore this medicine cannot be used during pregnancy (see section 4.3). Spironolactone or its metabolites may cross the placental barrier. Feminisation in male rat fetuses and endocrine disorders in the female and male offspring has been observed in association with spironolactone. The use of spironolactone in pregnant women requires that the anticipated benefit be weighed against the possible hazards to the mother and foetus.

##### Breast-feeding

Metabolites of spironolactone have been detected in breast milk. If use of spironolactone is considered essential, breast-feeding should be discontinued and an alternative method of infant feeding should be instituted.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

At the start of treatment driving or operating dangerous machinery should be avoided for an individually determined time period. Later the limitation should be determined individually.

#### 4.8 Undesirable effects

Adverse reactions are due to the competitive antagonist effect of aldosterone enhancing the excretion of potassium and due to the antiandrogenic effect of spironolactone.

Undesirable effects are presented by the MedDRA-system organ classes, using MedDRA frequency convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA-system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders					Thrombocytopenia, agranulocytosis, eosinophilia	
Immune system disorders				Hypersensitivity		
Endocrine disorders					Hirsutism	

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Hyper-kalaemia <sup>1</sup>	Hyper-kalaemia <sup>2</sup>		Hyponatraemia, dehydration, porphyria		Hyperchloraemic acidosis
<b>Psychiatric disorders</b>			Confusion			
<b>Nervous system disorders</b>			Somnolence <sup>3</sup> , Headache		Paralysis, paraplegia	
<b>Cardiac disorders</b>	Arrhythmias <sup>4</sup>					
<b>Vascular disorders</b>					Vasculitis	Undesirable hypotension
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>					Change of tone of voice	
<b>Gastro-intestinal disorders</b>		Nausea, vomiting		Gastritis, ulcer, gastric bleeding, stomach ache, diarrhoea		
<b>Hepato-biliary disorders</b>					Hepatitis	
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				Rash, urticaria	Alopecia, eczema, erythema anulare, lupus-like skin alteration	Bullus pemphigoid <sup>6</sup> ,
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>					Osteomalatia	
<b>Renal and urinary disorders</b>					Acute renal failure	
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	Libido decreased, erectile dysfunction, gynaecomastia (in men), breast tenderness, Breast pain (in men), breast enlargement, menstrual disorders (in women)	Infertility <sup>5</sup>				

<b>General disorders and administrative conditions</b>			Asthenia, tiredness			
<b>Investigations</b>					Blood urea increased, Creatinine increased	HbA1c increased

<sup>1</sup> In patients with renal failure and in patients who received concomitantly potassium products.

<sup>2</sup> In elderly patients, in diabetics and in patients using ACE-inhibitors.

<sup>3</sup> In patients with liver cirrhosis.

<sup>4</sup> In patients with renal failure and in patients who received concomitantly with spironolactone potassium products.

<sup>5</sup> In case of using large doses (450 mg daily).

<sup>6</sup> Mainly in case of on long term treatment.

The undesirable effects usually cease after discontinuation of treatment.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## 4.9 Overdose

*Symptoms* Overdosage of spironolactone would be expected to produce signs and symptoms which can be observed as adverse reactions during therapy such as drowsiness, mental confusion, maculopapular or erythematous rash, nausea, vomiting, dizziness, or diarrhoea. Rarely, hyponatremia or hyperkalemia may occur, especially in patients with impaired renal function; hepatic coma may occur in patients with severe liver disease.

#### *Treatment*

Symptomatic, no specific antidote is available. Fluid-electrolyte and acid-base balance should be maintained: administration of potassium losing diuretics, parenteral glucose + insulin administration, and in serious cases, haemodialysis should be performed.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Diuretics, Potassium-sparing agents, Aldosterone antagonists, ATC code: C03DA01

Spironolactone is a competitive antagonist of aldosterone. It exerts its effect on the distal tubulus of kidneys, it inhibits water and Na<sup>+</sup> retention and K<sup>+</sup> excreting effects of aldosterone. It not only increases Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> excretion and reduces K<sup>+</sup> excretion but also inhibits H<sup>+</sup> excretion in the urine. As a result of its diuretic effect spironolactone also has a blood pressure reducing effect.

#### RALES study

The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) was a multinational, double-blind study in 1663 patients with an ejection fraction of  $\leq 35\%$ , a history of New York Heart Association (NYHA) class IV heart failure within 6 months, and class III-IV heart failure at the time of randomization. All

patients were taking a loop diuretic, 97% were taking an ACE inhibitor and 78% were on digoxin (at the time this trial was conducted, b-blockers were not widely used to treat heart failure and only 15% were treated with a b-blocker). Patients with a baseline serum creatinine of  $>2.5$  mg/dl or a recent increase of 25% or with a baseline serum potassium of  $>5.0$  mEq/l were excluded. Patients were randomized 1:1 to spironolactone 25 mg orally once daily or matching placebo. Patients who tolerated 25 mg once daily had their dose increased to 50 mg once daily as clinically indicated. Patients who did not tolerate 25 mg once daily had their dosage reduced to 25 mg every other day. The primary endpoint for RALES was time to all-cause mortality. RALES was terminated early, after a mean follow-up of 24 months, because of significant mortality benefit detected on a planned interim analysis. Spironolactone reduced the risk of death by 30% compared to placebo ( $p < 0.001$ ; 95% confidence interval 18% to 40%). Spironolactone also significantly reduced the risk of cardiac death, primarily sudden death and death from progressive heart failure as well as the risk of hospitalization for cardiac causes. Changes in NYHA class were more favourable with spironolactone. Gynaecomastia or breast pain was reported in 10% of men who were treated with spironolactone, as compared with 1% of men in the placebo group ( $p < 0.001$ ). The incidence of serious hyperkalaemia was low in both groups of patients.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The absorption of spironolactone from the gastrointestinal tract is rapid and extensive. It is highly bound to plasma proteins (approximately 90%). Spironolactone is metabolised rapidly. Its pharmacologically active metabolites are  $7\alpha$ -thiomethylspironolactone and canrenone. Although the plasma half-life of spironolactone itself is short (1.3 hours) the half-lives of the active metabolites are longer (ranging from 2.8 to 11.2 hours). The metabolites are excreted primarily in the urine; small amounts are excreted in the faeces. Spironolactone and its metabolites cross the placenta and are excreted in maternal milk.

Following the administration of 100 mg of spironolactone daily for 15 days in non-fasted healthy volunteers, time to peak plasma concentration ( $t_{max}$ ), peak plasma concentration ( $C_{max}$ ), and elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) for spironolactone is 2.6 hours, 80 ng/ml, and approximately 1.4 hours, respectively. For the  $7\alpha$ -thiomethylspironolactone and canrenone metabolites,  $t_{max}$  was 3.2 hours and 4.3 hours,  $C_{max}$  was 391 ng/ml and 181 ng/ml, and  $t_{1/2}$  was 13.8 hours and 16.5 hours, respectively. The renal action of a single dose of spironolactone reaches its peak after 7 hours, and activity persists for at least 24 hours.

## 5.3 Preclinical safety data

According to literary data taking multiple doses of the maximum human dose over a long period of time in animals, tumours and myeloid leukaemia have developed, so long-term use of spironolactone should be avoided.

# 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

## 6.1 List of excipients

### *Tablets:*

Colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, talc, maize starch, lactose monohydrate.

### *Hard capsule filling:*

Sodium laurilsulfate, magnesium stearate, maize starch, lactose monohydrate.

### *Capsule shell:*

#### *50 mg capsules, hard:*

Quinoline yellow (E 104), titanium dioxide (E 171), gelatine.

#### *100 mg capsules, hard:*

Sunset yellow (E 110), quinoline yellow (E 104), titanium dioxide (E 171), gelatine.

## 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

## 6.3 Shelf life

5 years.

## 6.4 Special precautions for storage

*Verospiron 25 mg tablets*

Do not store above 25 °C.

*Verospiron 50 mg/100 mg capsules, hard*

This medicinal product does not require any special storage conditions.

## 6.5 Nature and contents of container

*Tablets:*

20 tablets are packed into transparent PVC//Al blister and box.

*Capsules, hard:*

30 hard capsules are packed into colourless, transparent PVC//Al blister and box.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

**Note:** ☒ (single cross)

**Availability: group II.**

Medicinal product subject to medical prescription. (V)

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gedeon Richter Plc.  
H-1103 Budapest  
Gyömrői út 19-21.  
Hungary

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

OGYI-T-3381/01 (Verospiron 25 mg tablets)

OGYI-T-3381/04 (Verospiron 50 mg capsules)

OGYI-T-3381/03 (Verospiron 100 mg capsules)

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 1970 (25 mg tablets), 1996 (50 mg or 100 mg capsules, hard)

Date of latest renewal: 2 April 2010

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

18 March 2016