

**SPIROCTAN<sup>®</sup>**  
**espirolactona**

**Comprimido 25 mg**

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**MODELO DE BULA – RDC 47/2009**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**Nome comercial:** SPIROCTAN<sup>®</sup>

**Nome genérico:** espironolactona

**APRESENTAÇÕES**

Comprimido 25 mg. Caixa com 30 comprimidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido de 25 mg contém:

espironolactona ..... 25 mg

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, macrogol + hipromelose (opadry), estearato de magnésio, etilcelulose, dióxido de silício coloidal e dióxido de titânio.

---

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

SPIROCTAN<sup>®</sup> (espironolactona) comprimidos é indicado para o tratamento da hipertensão essencial; distúrbios edematosos, tais como: edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica; edema idiopático; como terapia auxiliar na hipertensão maligna; na 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. SPIROCTAN<sup>®</sup> é indicado para o diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

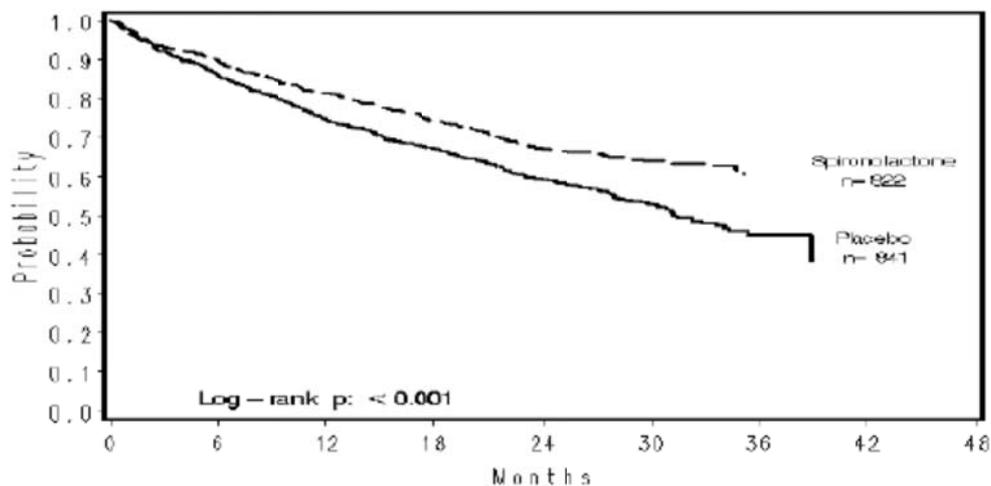
O Estudo Randomizado de Avaliação de espironolactona (RALES, na sigla em inglês) foi um estudo duplo-cego, multinacional, em 1.663 pacientes com fração de ejeção  $\leq 35\%$ , história de insuficiência cardíaca classe IV da *New York Heart Association* (NYHA, na sigla em inglês) de 6 meses e insuficiência 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.

O *endpoint* 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 sobrevivência por grupo de tratamento são mostradas na Figura 1.

**Figura 1. Sobrevivência 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% de 18% a 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%, de 18% a 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%, de 18% a 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

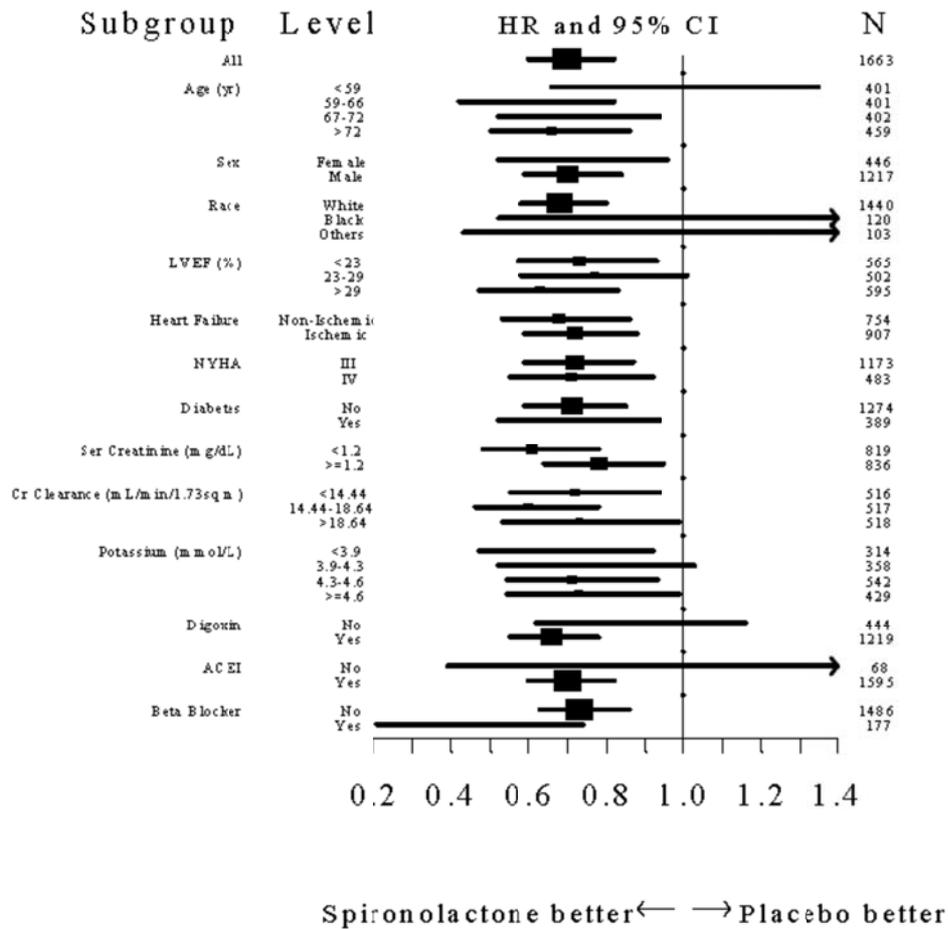


Figure 2: The size of each box is proportional to the sample size as well as the event rate. ACEI denotes angiotensin-converting enzyme inhibitor, LVEF denotes left ventricular ejection fraction, Cr Clearance denotes creatinine clearance and Ser Creatinine denotes serum creatinine.

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

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 cols.* Em pacientes tratados com espironolactona sozinha durante um período de acompanhamento médio de 23 meses, uma dose média de 96,5 mg reduziu a pressão sistólica e a pressão diastólica em respectivamente, 18 e 10 mmHg abaixo dos níveis prétratamento. 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  $< 0,001$ ); 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 cols* 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 afroamericanos e brancos com hipertensão resistente, com e sem aldosteronismo primário.

*Saruta e cols* 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 (nãorespondedores).

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.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: a espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando 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: por aumento dos níveis de mineralocorticoides, a aldosterona está presente no hiperaldosteronismo primário e secundário. Estados edematosos em que o aldosteronismo secundário é usualmente envolvido incluem a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e a 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 décimo quinto dia, a espironolactona apresentou resultados imediatamente na coleta de sangue após um café da manhã de baixa caloria.

	Fator de Acumulação: AUC (0-24hs, 15º dia)/AUC (0-24hs, 1º dia)	Pico Máximo na Concentração Sérica	Média (SD) Meia-vida pós-estado de repouso
7- $\alpha$ -(tiometil) espironolactona (TMS)	1,25	391ng/mL às 3,2hs	13,8hs (6,4) (terminal)
6- $\beta$ -hidroxi-7- $\alpha$ - (tiometil) espironolactona (HTMS)	1,50	125ng/mL às 5,1hs	15,0hs (4,0) (terminal)
canrenona (C)	1,41	181ng/mL às 4,3hs	16,5 hs (6,3) (terminal)
espironolactona	1,30	80ng/mL às 2,6hs	Aproximadamente 1,4hs (0,5) ( $\beta$ meia-vida)

A atividade farmacológica dos metabólitos da espironolactona no homem não é conhecida. Contudo, no rato adrenalectomizado, as atividades antimineralocorticoides dos metabólitos C, TMS e 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 7- $\alpha$ -tioespironolactona 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 9 (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 administrado oralmente demonstrou ser um tumorígeno 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 um estudo de 24 meses no qual a mesma espécie de ratos recebeu 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, porém, não relacionado à dose, em pólipos estroma endometrial uterino em fêmeas.

Foi observada incidência de leucemia mielocística relacionada à dose (acima de 20 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 um 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*

*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 3 gerações no qual ratas fêmeas receberam doses diárias de 15 e 50 mg de espironolactona/kg/dia, 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 duas semanas. Estes efeitos foram associados ao retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e uma redução dos níveis de estrógeno circulantes, que poderia ser esperado prejudicar o acasalamento, fertilidade e fecundidade. A espironolactona (100mg/kg/dia), administrado via i.p. em camundongos fêmeas durante um período de duas 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 200mg/kg, também aumentou o período de latência para o acasalamento.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

SPIROCTAN<sup>®</sup> é contraindicado à pacientes com insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria e hiperpotassemia ou outras condições associadas a hiperpotassemia, doença de Addison ou hipersensibilidade à espironolactona ou de qualquer outro componente da fórmula, ou com uso concomitante de eplerenona.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Gerais**

O uso concomitante de espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular ou outras drogas 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 plasmática especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática, para os quais a relação risco/benefício deve ser considerada.

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.

### **Uso Durante a Gravidez e Lactação**

Espironolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelho 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.

A espironolactona e seus metabólitos podem atravessar a barreira placentária. Não há estudos em mulheres grávidas. SPIROCTAN<sup>®</sup> deve ser usado 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. Caso o uso de SPIROCTAN<sup>®</sup> durante o período da amamentação seja considerado essencial, um método alternativo de alimentação para a criança deve ser instituído.

**SPIROCTAN<sup>®</sup> 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**

Há casos relatados de hiperpotassemia grave em pacientes que fazem uso de diuréticos poupadores de potássio, incluindo espironolactona e inibidores da ECA ou outras drogas que causam hiperpotassemia.

SPIROCTAN<sup>®</sup> potencializa o efeito de outros diuréticos e anti-hipertensivos quando administrados concomitantemente. A dose desses fármacos deverá ser reduzida quando SPIROCTAN<sup>®</sup> for incluído ao tratamento.

SPIROCTAN<sup>®</sup> reduz a resposta vascular à norepinefrina. Devem ser tomados cuidados com a administração em pacientes submetidos à anestesia enquanto esses estiverem sendo tratados com SPIROCTAN<sup>®</sup>.

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

Foi demonstrado que ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico atenuam o efeito diurético do espironolactona.

SPIROCTAN<sup>®</sup> aumenta o metabolismo da antipirina.

SPIROCTAN<sup>®</sup> 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 SPIROCTAN<sup>®</sup> e carbenoxolona podem resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha SPIROCTAN<sup>®</sup> em temperatura ambiente (15 a 30°C) e protegido da umidade.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Adultos:** A dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

**Hipertensão Essencial:** Dose usual de 50 a 100 mg por dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de duas semanas, até 200 mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo duas semanas, visto que uma resposta adequada pode não ocorrer antes desse período de tempo. A dose deverá ser, posteriormente, reajustada de acordo com a resposta do paciente.

### **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 100mg de espironolactona, administrada em dose única ou dividida, podendo variar entre 25 e 200mg diariamente.

Quando o edema estiver controlado, a dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

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

**Síndrome Nefrótica:** Habitualmente 100 a 200 mg/dia. SPIROCTAN<sup>®</sup> (espironolactona) não é medicamento antiinflamatório, não tendo sido demonstrado 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 por 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 SPIROCTAN<sup>®</sup> com algumas gotas de glicerina e acrescentando líquido com sabor. Tal suspensão é estável por um mês quando mantida em local refrigerado.

#### **Diagnóstico e Tratamento do Hiperaldosteronismo Primário**

SPIROCTAN<sup>®</sup> (espironolactona) pode ser empregado como uma medida diagnóstica inicial para fornecer evidência presuntiva de hiperaldosteronismo primário enquanto o paciente estiver em dieta normal.

Teste a Longo Prazo: SPIROCTAN<sup>®</sup> é administrado em uma dosagem diária de 400 mg por 3 ou 4 semanas.

Correção da hipopotassemia e da hipertensão revela evidência presuntiva para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Teste a Curto Prazo: SPIROCTAN<sup>®</sup> é administrado em uma dosagem diária de 400 mg por 4 dias. Se o potássio sérico se eleva durante a administração de SPIROCTAN<sup>®</sup>, 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, SPIROCTAN<sup>®</sup> pode ser administrado em doses diárias de 100 a 400 mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados inaptos para cirurgia, SPIROCTAN<sup>®</sup> pode ser empregado 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.

### **Hipopotassemia/ hipomagnesemia**

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

**Dose omitida:** Caso o paciente esqueça-se de tomar SPIROCTAN<sup>®</sup> 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.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As seguintes reações adversas foram relatadas em tratamento com SPIROCTAN<sup>®</sup>:

Neoplasmas Benignos, Malignos e não específicos (incluindo cistos e pólipos): neoplasma benigno de mama.

Sistema Sanguíneo e Linfático: leucopenia (incluindo agranulocitose), trombocitopenia.

Metabólico e Nutricional: distúrbios eletrolíticos e hipercalemia.

Psiquiátrico: alterações na libido, confusão.

Sistema Nervoso: tontura.

Gastrointestinal: distúrbios gastrointestinais, náuseas.

Hepatobiliar: função hepática anormal.

Pele e Tecidos Subcutâneos: síndrome de Steve-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET), erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) alopecia, hipertricose (crescimento de cabelo anormal), prurido, *rash*, urticária.

Músculo-esquelético e Tecidos Conjuntivos: hiperpotassemia e câibras nas pernas.

Sistema Renal e Urinário: insuficiência renal aguda.

Sistema Reprodutivo e Distúrbios Mamários: dor nas mamas, distúrbios menstruais, ginecomastia\*.

Geral: mal-estar.

\* A ginecomastia é geralmente reversível quando a espironolactona é descontinuada, embora, em casos raros, o aumento das mamas pode persistir.

Outras reações também relatadas foram: sonolência, cansaço, dor de cabeça, confusão mental, febre, ataxia, impotência. Foi observado carcinoma mamário em pacientes tomando espironolactona, todavia uma relação de causa e efeito não pôde ser estabelecida.

Ginecomastia pode se desenvolver em associação com o uso de SPIROCTAN<sup>®</sup> e o médico deve estar alerta para sua possível instalação.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Superdosagem aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação. Deverão ser tomadas medidas sintomáticas e de suporte. Não existe nenhum antídoto específico. Tratar a depleção dos fluidos, o desequilíbrio eletrolítico e a hipotensão por meio de procedimentos estabelecidos.

Hiperpotassemia pode ser tratada pela rápida administração de glicose (20 a 50%) e insulina regular, usando 0,25 a 0,5 unidades de insulina por grama de glicose. Diuréticos excretores de potássio e resinas de troca iônica podem ser administrados, de forma repetida, caso necessário. 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**

#### **III - DIZERES LEGAIS**

**Registro** MS 1.0974.0136

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP

CEP 06767-220 - SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

**Venda sob prescrição médica.**



**Histórico de alterações do texto de bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/ petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
---	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2013	11/07/2013	1ª submissão