

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa:

Spironolactone Ceva 10 mg contém 10 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 40 mg contém 40 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 80 mg contém 80 mg espironolactona

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Spironolactone Ceva 10 mg: Comprimido oval, divisível, castanho, de 10 mm de comprimento
Spironolactone Ceva 40 mg: Comprimido oval, divisível, castanho, de 17 mm de comprimento
Spironolactone Ceva 80 mg: Comprimido oval, divisível por quatro, castanho, de 20 mm de comprimento

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães)

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para administração em combinação com terapia padrão (incluindo suporte diurético, quando necessário) para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por regurgitação valvular em cães.

4.3 Contra-indicações

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismismo, hipercaliemia ou hiponatremia.
Não administrar em conjunto com Anti-inflamatórios Não-Esteróides (AINE's) a cães com insuficiência renal (disfunção/função renal diminuída).
Não administrar durante a gestação ou lactação.
Não administrar em animais usados para, ou que se destinem a ser usados para reprodução.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Nenhuma.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A função renal e os níveis de potássio plasmáticos devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com a combinação de espironolactona com inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia.

Os cães tratados concomitantemente com espironolactona e AINE's devem ser corretamente hidratados. Recomenda-se a monitorização da sua função renal e dos níveis de potássio plasmáticos antes do início e durante o tratamento com terapia combinada (ver secção 4.3).

Uma vez que a espironolactona tem um efeito anti-androgénico, não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática extensa, deve tomar-se cuidado quando se administrar o medicamento veterinário no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Pode provocar irritação na pele: as pessoas com hipersensibilidade conhecida à espironolactona devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Lavar as mãos após a administração. Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Observa-se frequentemente uma atrofia reversível da próstata em cães machos inteiros.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não administrar durante a gestação e lactação, estudos laboratoriais efetuados em espécies animais (ratazana, rato, coelho e macaco) revelaram a ocorrência de efeitos tóxicos no desenvolvimento.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A furosemida e pimobendan têm sido administrados em conjunto com Spironolactone Ceva, em cães com insuficiência cardíaca, sem qualquer evidência clínica de reações adversas.

A espironolactona diminui a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam digoxina e espironolactona em conjunto.

A administração de deoxicorticosterona ou AINE's com espironolactona pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona.

A administração concomitante de espironolactona com inibidores ECA e outros economizadores de potássio (como os bloqueadores dos recetores da angiotensina, β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio...etc) pode, potencialmente, conduzir a hipercaliemia (ver secção 4.5).

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outros medicamentos que utilizem estas vias metabólicas.

4.9 Posologia e via de administração

Via oral.

Administrar 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, uma vez por dia. O medicamento veterinário deve ser administrado com o alimento. O comprimido pode ser misturado com uma pequena porção de alimento, oferecida antes da refeição principal ou administrado diretamente na boca após a refeição.

Os comprimidos contêm aromatizantes de carne de bovino para melhorar a palatabilidade, e um estudo realizado em cães saudáveis demonstrou que foram voluntária e totalmente consumidos em 75% das vezes.

PESO CORPORAL	Número de comprimidos		
	Spironolactone Ceva 10 mg	Spironolactone Ceva 40 mg	Spironolactone Ceva 80 mg
1 a 2,5 kg	½		
2,5 a 5 kg	1		
5 a 10 kg	2		
10 a 15 kg	3		
15 a 20 kg		1	
20 a 30 kg		1 + ½	
30 a 40 kg			1
40 a 50 kg			1 + ¼
50 a 60 kg			1 + ½

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Após administração de até 10 vezes a dose recomendada (20 mg/kg) a cães saudáveis, foram observados efeitos adversos dose-dependentes (ver secção 4.6).

No caso de ingestão massiva acidental por um cão, não há antídoto específico ou tratamento.

Recomenda-se, por isso, induzir o vômito, lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Deve efetuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

4.11 Intervalo de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antagonista da aldosterona.

Código ATCvet: QC03DA01.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7 α -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona e exercem os seus efeitos através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticóide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos.

A espironolactona é um natriurético (historicamente descrito como diurético fraco). No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio.

Os efeitos renais da espironolactona e os seus metabolitos levam à diminuição do volume extracelular e consequentemente à diminuição da pré-carga cardíaca e pressão arterial esquerda. O resultado é uma melhoria da função cardíaca.

No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação preciso não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e disfunção endotelial.

Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com antagonistas da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

Num estudo clínico que investigou o tempo de sobrevivência em cães com insuficiência cardíaca congestiva, houve uma redução em 65% do risco relativo de mortalidade aos 15 meses em cães tratados com a combinação de espironolactona com a terapia padrão, em comparação com cães tratados com a terapia padrão em isolado. (A mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia devidas a insuficiência cardíaca).

Quando administrada em conjunto com inibidores ECA, a espironolactona pode neutralizar os efeitos de libertação da aldosterona.

Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas. Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal, relacionada com a dose, a níveis de dose elevados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da espironolactona baseia-se nos seus metabolitos, uma vez que a molécula percursora é instável para dosamento.

Absorção

Após administração oral da espironolactona a cães, foi demonstrado que os três metabolitos atingem níveis de 32% a 49% da dose administrada. O alimento aumenta a biodisponibilidade de 80% para 90%. Após administração de 2 a 4 mg/kg, a absorção aumenta linearmente ao longo do intervalo. Após doses orais múltiplas de 2 mg de espironolactona/kg durante 10 dias consecutivos, não se observa acumulação. São atingidas C_{max} médias de 382 μ g/l e 94 μ g/l para os metabolitos primários 7 α -tiometil-espironolactona e canrenona após 2 e 4 horas, respetivamente. As condições do estado estacionário são atingidas no dia 2.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição (V_{ss}) do 7 α -tiometil-espironolactona e canrenona são aproximadamente 153 litros e 177 litros respetivamente.

O tempo médio de residência dos metabolitos varia entre 9 a 14 horas e estes são preferencialmente distribuídos no trato gastro-intestinal, rim, fígado e glândulas adrenais.

Metabolismo

A espironolactona é rapidamente e completamente metabolizada pelo fígado nos seus metabolitos ativos 7 α -tiometil-espironolactona e canrenona, os quais são os principais metabolitos no cão.

Eliminação

A espironolactona é excretada principalmente através dos seus metabolitos. A *clearance* plasmática da canrenona é 1,45 \pm 0,39 l/h/kg e a 7 α -tiometil-espironolactona é 0,89 \pm 0,44 l/h/kg. Após administração oral de espironolactona com marcadores radioativos ao cão, 70% da dose é recuperada nas fezes e 20% na urina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Crospovidona
Povidona K30
Aroma artificial de carne de vaca
Açúcar compressível
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos
2 meses após a primeira abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Os comprimidos parcialmente usados devem ser conservados no frasco original.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Frasco HDPE branco contendo 30 comprimidos com tampa de rosca de segurança de propileno branco, à prova de crianças, equipada com dessecante, numa caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
França

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/07/074/007-009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2007
Data da renovação da autorização: 22 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa:

Spironolactone Ceva 10 mg contém 10 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 40 mg contém 40 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 80 mg contém 80 mg espironolactona

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Spironolactone Ceva 10 mg: comprimido oval divisível, branco, matizado de castanho-claro, de 10 mm de comprimento

Spironolactone Ceva 40 mg: comprimido oval, divisível por quatro, branco, matizado de castanho-claro, de 17 mm de comprimento

Spironolactone Ceva 80 mg: comprimido oval, branco, divisível por quatro, matizado de castanho-claro, de 20 mm de comprimento

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães)

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para administração em combinação com terapia padrão (incluindo suporte diurético, quando necessário) para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por regurgitação valvular em cães.

4.3 Contra-indicações

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com Anti-inflamatórios Não-Esteróides (AINE's) a cães com insuficiência renal (disfunção/função renal diminuída).

Não administrar durante a gestação ou lactação.

Não administrar em animais usados para, ou que se destinem a ser usados para reprodução.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Nenhuma.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A função renal e os níveis de potássio plasmáticos devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com a combinação de espironolactona com inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia.

Os cães tratados concomitantemente com espironolactona e AINE's devem ser corretamente hidratados. Recomenda-se a monitorização da sua função renal e dos níveis de potássio plasmáticos antes do início e durante o tratamento com terapia combinada (ver secção 4.3).

Uma vez que a espironolactona tem um efeito anti-androgénico, não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática extensa, deve tomar-se cuidado quando se administrar o medicamento veterinário no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Pode provocar irritação na pele: as pessoas com hipersensibilidade conhecida à espironolactona devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Lavar as mãos após a administração. Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Observa-se frequentemente uma atrofia reversível da próstata em cães machos inteiros.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não administrar durante a gestação e lactação, estudos laboratoriais efetuados em espécies animais (ratazana, rato, coelho e macaco) revelaram a ocorrência de efeitos tóxicos no desenvolvimento.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A furosemida e pimobendan têm sido administrados em conjunto com Spironolactone Ceva, em cães com insuficiência cardíaca, sem qualquer evidência clínica de reações adversas.

A espironolactona diminui a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam digoxina e espironolactona em conjunto.

A administração de deoxicorticosterona ou AINE's com espironolactona pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona.

A administração concomitante de espironolactona com inibidores ECA e outros economizadores de potássio (como os bloqueadores dos recetores da angiotensina, β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio...etc) pode, potencialmente, conduzir a hipercaliemia (ver secção 4.5).

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outros medicamentos que utilizem estas vias metabólicas.

4.9 Posologia e via de administração

Via oral.

Administrar 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, uma vez por dia. O medicamento veterinário deve ser administrado com o alimento. O comprimido pode ser misturado com uma pequena porção de alimento, oferecida antes da refeição principal ou administrado diretamente na boca após a refeição.

PESO CORPORAL	Número de comprimidos		
	Spironolactone Ceva 10 mg	Spironolactone Ceva 40 mg	Spironolactone Ceva 80 mg
1 a 2,5 kg	½		
2,5 a 5 kg	1		
5 a 10 kg	2		
10 a 15 kg	3		
15 a 20 kg		1	
20 a 30 kg		1 + ½	
30 a 40 kg			1
40 a 50 kg			1 + ¼
50 a 60 kg			1 + ½

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Após administração de até 10 vezes a dose recomendada (20 mg/kg) a cães saudáveis, foram observados efeitos adversos dose-dependentes (ver secção 4.6).

No caso de ingestão massiva acidental por um cão, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito, lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Deve efetuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

4.11 Intervalo de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antagonista da aldosterona.
Código ATCvet: QC03DA01.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7 α -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona e exercem os seus efeitos através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticoide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos.

A espironolactona é um natriurético (historicamente descrito como diurético fraco). No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio.

Os efeitos renais da espironolactona e os seus metabolitos levam à diminuição do volume extracelular e consequentemente à diminuição da pré-carga cardíaca e pressão atrial esquerda. O resultado é uma melhoria da função cardíaca.

No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação preciso não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e disfunção endotelial.

Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com antagonistas da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

Num estudo clínico que investigou o tempo de sobrevivência em cães com insuficiência cardíaca congestiva, houve uma redução em 65% do risco relativo de mortalidade aos 15 meses em cães tratados com a combinação de espironolactona com a terapia padrão, em comparação com cães tratados com a terapia padrão em isolado. (A mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia devidas a insuficiência cardíaca).

Quando administrada em conjunto com inibidores ECA, a espironolactona pode neutralizar os efeitos de libertação da aldosterona.

Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas. Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal, relacionada com a dose, a níveis de dose elevados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da espironolactona baseia-se nos seus metabolitos, uma vez que a molécula precursora é instável para doseamento.

Absorção

Após administração oral da espironolactona a cães, foi demonstrado que os três metabolitos atingem níveis de 32% a 49% da dose administrada. O alimento aumenta a biodisponibilidade de 80% para 90%. Após administração de 2 a 4 mg/kg, a absorção aumenta linearmente ao longo do intervalo. Após doses orais múltiplas de 2 mg de espironolactona/kg durante 10 dias consecutivos, não se observa acumulação. São atingidas C_{max} médias de 382 µg/l e 94 µg/l para os metabolitos primários 7α-tiometil-espironolactona e canrenona após 2 e 4 horas, respetivamente. As condições do estado estacionário são atingidas no dia 2.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição (Vss) do 7α-tiometil-espironolactona e canrenona são aproximadamente 153 litros e 177 litros respetivamente.

O tempo médio de residência dos metabolitos varia entre 9 a 14 horas e estes são preferencialmente distribuídos no trato gastro-intestinal, rim, fígado e glândulas adrenais.

Metabolismo

A espironolactona é rapidamente e completamente metabolizada pelo fígado nos seus metabolitos ativos 7α-tiometil-espironolactona e canrenona, os quais são os principais metabolitos no cão.

Eliminação

A espironolactona é excretada principalmente através dos seus metabolitos. A *clearance* plasmática da canrenona é $1,45 \pm 0,39$ l/h/kg e a 7α-tiometil-espironolactona é $0,89 \pm 0,44$ l/h/kg. Após administração oral de espironolactona com marcadores radioativos ao cão, 70% da dose é recuperada nas fezes e 20% na urina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Aroma de carne de vaca
Manitol
Laurilsulfato de sódio
Celulose microcristalina
Povidona
Sorbitol
Talco
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos
Os comprimidos parcialmente usados devem ser administrados no prazo de 7 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Os comprimidos parcialmente usados devem ser conservados no blister original.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Blisters de alumínio //poliamida/alumínio/polivinil clorido // contendo 10 comprimidos.

Apresentações

Caixa de cartão com 3 ou 18 blisters de 10 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animal
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
France

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/07/074/001-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 20 de Junho de 2007

Data da renovação da autorização: 22 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE<S> RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**
- D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO (AUTORIZAÇÕES) DE FABRICANTE<S> O RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (responsáveis) pela libertação do lote

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
França

Catalent Germany
Schorndorf GmbH
Steinbeistrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

D. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, como descrito na Parte I do pedido de autorização de introdução no mercado, está implementado e em funcionamento, antes e enquanto o medicamento veterinário está no mercado.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão com 1 frasco de 30 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

Espironolactona.

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Espironolactona	10 mg
Espironolactona	40 mg
Espironolactona	80 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

30 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães)

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

Administrar no prazo de 2 meses após a primeira abertura frasco.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar os comprimidos parcialmente usados no frasco original.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: consultar o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Exclusivamente para uso veterinário.

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
França

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/07/074/007

EU/2/07/074/008

EU/2/07/074/009

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão – 10 mg comprimidos, 40 mg comprimidos e 80 mg comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães
Espironolactona.

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Espironolactona	10 mg
Espironolactona	40 mg
Espironolactona	80 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

30 comprimidos
180 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães)

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

Os comprimidos parcialmente usados devem ser administrados no prazo de 7 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar os comprimidos parcialmente usados no blister original.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: consultar o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Exclusivamente para uso veterinário.

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS”

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale
10, av. de la Ballastière
33500 Libourne
França

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/07/074/001 (3 blisters de 10 comprimidos)

EU/2/07/074/002 (18 blisters de 10 comprimidos)

EU/2/07/074/003 (3 blisters de 10 comprimidos)

EU/2/07/074/004 (18 blisters de 10 comprimidos)

EU/2/07/074/005 (3 blisters de 10 comprimidos)

EU/2/07/074/006 (18 blisters de 10 comprimidos)

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de 30 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

espironolactona

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

espironolactona	10 mg
espironolactona	40 mg
espironolactona	80 mg

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

30 comprimidos

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**5. INTERVALO DE SEGURANÇA****6. NÚMERO DO LOTE**

Lot: {número}

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP. {mês/ano}

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

Blister - 10 mg comprimidos, 40 mg comprimidos e 80 mg comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

Espironolactona.

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CEVA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
França
Tel: + 33 (0) 5 57 55 40 40
Fax: + 33 (0) 5 57 55 41 98

Fabricante responsável pela liberação de lote

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudéac
França

Catalent Germany
Schorndorf GmbH
Steinbeistrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

Espironolactona

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Spironolactone Ceva 10 mg contém 10 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 40 mg contém 40 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 80 mg contém 80 mg espironolactona

4. INDICAÇÃO

Os comprimidos do medicamento veterinário devem ser utilizados em combinação com terapia padrão (incluindo suporte diurético, quando necessário) no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por regurgitação valvular em cães.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com medicamentos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINE's) a cães com insuficiência renal (disfunção/função renal diminuída).

Não administrar durante a gestação ou lactação.

Não administrar a animais usados para, ou que se destinem a ser usados para reprodução.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Observa-se frequentemente uma atrofia (redução de tamanho) reversível da próstata em cães machos inteiros.

Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Administrar 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, uma vez por dia.

PESO CORPORAL	Número de comprimidos		
	Spironolactone Ceva 10 mg	Spironolactone Ceva 40 mg	Prilacton 80 mg
1 a 2,5 kg	1/2		
2,5 a 5 kg	1		
5 a 10 kg	2		
10 a 15 kg	3		
15 a 20 kg		1	
20 a 30 kg		1 + 1/2	
30 a 40 kg			1
40 a 50 kg			1 + 1/4
50 a 60 kg			1 + 1/2

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

O medicamento veterinário deve ser administrado com o alimento. O comprimido pode ser misturado com uma pequena porção de alimento, oferecida antes da refeição principal ou administrado diretamente na boca após a refeição. Os comprimidos contêm aromatizantes de carne de bovino para

melhorar a palatabilidade, e um estudo realizado em cães saudáveis demonstrou que foram voluntária e totalmente consumidos em 75% das vezes.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Administrar no prazo de 2 meses após a primeira abertura frasco.

Os comprimidos parcialmente usados devem ser conservados no frasco original.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem e no frasco, depois de EXP.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais

A função renal e os níveis de potássio plasmáticos devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com a combinação de espironolactona com inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA).

Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia (níveis de potássio no sangue elevados) durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação.

Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia.

Os cães tratados concomitantemente com espironolactona e AINE's devem ser corretamente hidratados. Recomenda-se a monitorização da sua função renal e dos níveis de potássio plasmáticos antes do início e durante o tratamento com terapia combinada (ver secção "Contra-indicações").

Uma vez que a espironolactona tem um efeito anti-androgénico (actua contra as hormonas masculinas), não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática (fígado) extensa, deve tomar-se cuidado quando se administrar o medicamento veterinário no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Pode provocar irritação na pele: as pessoas com hipersensibilidade conhecida à espironolactona devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Lavar as mãos após a administração.

Em caso de ingestão accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não administrar durante a gestação e lactação, estudos laboratoriais efetuados em espécies animais (ratazana, rato, coelho e macaco) revelaram a ocorrência de efeitos tóxicos no desenvolvimento.

Interacções

A furosemida e pimobendano têm sido administrados em conjunto com este medicamento veterinário, em cães com insuficiência cardíaca, sem qualquer evidência clínica de reações adversas.

A espironolactona diminui a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam digoxina e espironolactona em conjunto.

A administração de deoxicorticosterona ou AINE's com espironolactona pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona.

A administração concomitante de espironolactona com inibidores ECA e outros economizadores de potássio (como os bloqueadores dos recetores da angiotensina, β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio,...etc) pode, potencialmente, conduzir a hipercaliemia (ver secção “Precauções especiais para utilização em animais”).

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outros medicamentos que utilizem estas vias metabólicas.

Sobredosagem

Após a administração de até 10 vezes a dose recomendada (20 mg/kg) a cães saudáveis foram observados efeitos adversos dose-dependentes (ver Reacções Adversas).

No caso de ingestão massiva acidental pelo cão, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito, lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Deve efectuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas devem contribuir para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações:

Frasco com 30 comprimidos embalados em caixa de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7 α -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona e exercem os seus efeitos através da ligação competitiva ao receptor mineralocorticóide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos.

A espironolactona é um natriurético (*historicamente descrito como diurético fraco*). No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio.

Os efeitos renais da espironolactona e os seus metabolitos levam à diminuição do volume extracelular e consequentemente à diminuição da pré-carga cardíaca e pressão atrial esquerda. O resultado é uma melhoria da função cardíaca.

No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação preciso não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e disfunção endotelial.

Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com antagonistas da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

Num estudo clínico que investigou o tempo de sobrevivência em cães com insuficiência cardíaca congestiva, houve uma redução em 65% do risco relativo de mortalidade aos 15 meses em cães tratados com a combinação de espironolactona com a terapia padrão, em comparação com cães tratados com a terapia padrão em isolado. (A mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia devidas a insuficiência cardíaca).

Quando administrada em conjunto com inibidores ECA, a espironolactona pode neutralizar estes efeitos de libertação da aldosterona.

Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas.

Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal, relacionada com o d.d.e, a níveis de dose elevados.

FOLHETO INFORMATIVO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
França
Tel: + 33 (0) 5 57 55 40 40
Fax: + 33 (0) 5 57 55 41 98

Fabricante responsável pela liberação de lote

Ceva Santé Animale
Z.I. Très le Bois
22600 Loudéac
França

Catalent Germany
Schorndorf GmbH
Steinbeistrasse 2
D-73614 Schorndorf
Alemanha

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Spironolactone Ceva 10 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 40 mg comprimidos para cães
Spironolactone Ceva 80 mg comprimidos para cães

Espironolactona

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Spironolactone Ceva 10 mg contém 10 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 40 mg contém 40 mg espironolactona
Spironolactone Ceva 80 mg contém 80 mg espironolactona

4. INDICAÇÃO

Os comprimidos do medicamento veterinário devem ser utilizados em combinação com terapia padrão (incluindo suporte diurético, quando necessário) no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por regurgitação valvular em cães.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com medicamentos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINE's) a cães com insuficiência renal (disfunção/função renal diminuída).

Não administrar durante a gestação ou lactação.

Não administrar a animais usados para, ou que se destinem a ser usados para reprodução.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Observa-se frequentemente uma atrofia (redução de tamanho) reversível da próstata em cães machos inteiros.

Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Administrar 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, uma vez por dia.

PESO CORPORAL	Número de comprimidos		
	Spironolactone Ceva 10 mg	Spironolactone Ceva 40 mg	Spironolactone Ceva 80 mg
1 a 2,5 kg	1/2		
2,5 a 5 kg	1		
5 a 10 kg	2		
10 a 15 kg	3		
15 a 20 kg		1	
20 a 30 kg		1 + 1/2	
30 a 40 kg			1
40 a 50 kg			1 + 1/4
50 a 60 kg			1 + 1/2

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

O medicamento veterinário deve ser administrado com o alimento. O comprimido pode ser misturado com uma pequena porção de alimento, oferecida antes da refeição principal ou administrado diretamente na boca após a refeição.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Os comprimidos parcialmente usados devem ser conservados no blister original e administrados no prazo de 7 dias.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem e no blister, depois de EXP.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais

A função renal e os níveis de potássio plasmáticos devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com a combinação de espironolactona com inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia (níveis de potássio no sangue elevados) durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia.

Os cães tratados concomitantemente com espironolactona e AINE's devem ser corretamente hidratados. Recomenda-se a monitorização da sua função renal e dos níveis de potássio plasmáticos antes do início e durante o tratamento com terapia combinada (ver secção "Contra-indicações").

Uma vez que a espironolactona tem um efeito anti-androgénico (actua contra as hormonas masculinas), não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática (fígado) extensa, deve tomar-se cuidado quando se administrar o medicamento veterinário no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Pode provocar irritação na pele: as pessoas com hipersensibilidade conhecida à espironolactona devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Lavar as mãos após a administração.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Não administrar durante a gestação e lactação, estudos laboratoriais efetuados em espécies animais (ratazana, rato, coelho e macaco) revelaram a ocorrência de efeitos tóxicos no desenvolvimento.

Interações

A furosemida e pimobendano têm sido administrados em conjunto com este medicamento veterinário, em cães com insuficiência cardíaca, sem qualquer evidência clínica de reações adversas.

A espironolactona diminui a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam digoxina e espironolactona em conjunto.

A administração de deoxicorticosterona ou AINE's com espironolactona pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona.

A administração concomitante de espironolactona com inibidores ECA e outros economizadores de potássio (como os bloqueadores dos recetores da angiotensina, β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio,...etc) pode, potencialmente, conduzir a hipercaliemia (ver secção "Precauções especiais para utilização em animais").

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outros medicamentos que utilizem estas vias metabólicas.

Sobredosagem

Após a administração de até 10 vezes a dose recomendada (20 mg/kg) a cães saudáveis, foram observados efeitos adversos dose-dependentes (ver Reacções Adversas).

No caso de ingestão massiva acidental pelo cão, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito, lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Deve efectuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas devem contribuir para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações:

Caixa de cartão com 3 ou 18 blisters de 10 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7 α -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona e exercem os seus efeitos através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticóide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos.

A espironolactona é um natriurético (*historicamente descrito como diurético fraco*). No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio.

Os efeitos renais da espironolactona e os seus metabolitos levam à diminuição do volume extracelular e consequentemente à diminuição da pré-carga cardíaca e pressão arterial esquerda. O resultado é uma melhoria da função cardíaca.

No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação preciso não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e disfunção endotelial.

Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com antagonistas da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

Num estudo clínico que investigou o tempo de sobrevivência em cães com insuficiência cardíaca congestiva, houve uma redução em 65% do risco relativo de mortalidade aos 15 meses em cães tratados com a combinação de espironolactona com a terapia padrão, em comparação com cães tratados com a terapia padrão em isolado. (A mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia devidas a insuficiência cardíaca).

Quando administrada em conjunto com inibidores ECA, a espironolactona pode neutralizar estes efeitos de libertação da aldosterona.

Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas.

Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal, relacionada com a dose, a níveis de dose elevados.

Medicamento já não autorizado