

# ESPIRONOLACTONA DENVER FARMA

## ESPIRONOLACTONA 25 mg y 100 mg

Industria Argentina	Comprimidos	Venta Bajo Receta
---------------------	-------------	-------------------

**COMPOSICIÓN**

- Cada comprimido de Espironolactona Denver Farma 25 mg contiene:

Espironolactona 25 mg

Excipientes: Povidona, Sulfato de calcio dihidratado, Almidón de maíz, Tartrazina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Esencia de menta en polvo, c.s.

- Cada comprimido de Espironolactona Denver Farma 100 mg contiene:

Espironolactona 100 mg

Excipientes: Povidona, Sulfato de calcio dihidratado, Almidón de maíz, Tartrazina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Esencia de menta en polvo, c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antagonista específico de la aldosterona, diurético, antihipertensivo

Código ATC: C03DA01.

**INDICACIONES**

- Hipertensión arterial esencial.

- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica clases III y IV de la NYHA, asociado a su tratamiento convencional.

- Hiperaldosteronismo primario. Como agente de diagnóstico en el tratamiento pre quirúrgico, o en el tratamiento a largo plazo de casos donde la intervención quirúrgica no está indicada.

- Hiperaldosteronismo secundario, en particular de los edemas relacionados con cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome nefrótico.

Los niños deben ser tratados únicamente bajo supervisión de un pediatra. Hay datos pediátricos limitados disponibles (ver Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas).

**Insuficiencia cardíaca**

Espironolactona Denver Farma está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave (clase III– IV de la NYHA), y la fracción reducida de eyección, para aumentar la sobrevida, manejar el edema, y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Espironolactona Denver Farma se administra usualmente conjuntamente con otras terapias de insuficiencia cardíaca.

**Hipertensión arterial**

Espironolactona Denver Farma está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de la hipertensión, para bajar la presión arterial en pacientes que no están adecuadamente controlados con otros agentes. Bajar la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares en infartos de miocardio. Se han observado estos beneficios en ensayos controlados de medicamentos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas. El control de la hipertensión arterial debe ser parte de un manejo integral de riesgos cardiovasculares que incluya, según sea conveniente, el control de lípidos, control de la diabetes, terapia antitrombótica, tratamiento para dejar de fumar, ejercicio físico e ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes requerirán más de un medicamento par a lograr las metas relacionadas con la presión arterial.

En ensayos controlados aleatorizados se ha demostrado que numerosos medicamentos antihipertensivos de una variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular y se puede concluir que estas ventajas, en gran medida, se deben a la reducción de la presión sanguínea y no a otra propiedad farmacológica de los medicamentos. La respuesta cardiovascular más constante y amplia ha sido la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, si bien se constata también con regularidad la reducción en el infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular. La alta presión sistólica o diastólica causa el aumento del riesgo cardiovascular, y el aumento absoluto del riesgo por mm de Hg es mayor a presiones sanguíneas más altas. Por esto, incluso una reducción moderada de la hipertensión grave puede producir ventajas considerables. La reducción relativa del riesgo a raíz de una reducción de la presión sanguínea es semejante entre las poblaciones con riesgo absoluto variable, de modo que el beneficio absoluto es superior en aquellos pacientes que corren un riesgo más alto, independientemente de su hipertensión (p. ej. los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se espera que dichos pacientes se beneficien de tratamientos más agresivos para reducir la presión sanguínea hasta una meta más baja.

Algunos medicamentos antihipertensivos (suministrados como monoterapia) tienen un efecto más reducido en la presión sanguínea en pacientes de raza negra, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen otras indicaciones y efectos aprobados (p. ej. sobre la angina, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden servir de guía para la selección terapéutica.

**Edema asociado a Cirrosis hepática o Síndrome nefrótico**

Espironolactona Denver Farma está indicado para el manejo del edema en las siguientes situaciones:

- Cirrosis hepática, cuando el edema no responde a restricciones de fluidos o sodio
Síndrome nefrótico, cuando el tratamiento de la enfermedad subyacente, la ingesta restringida de líquidos y sodio y el uso de otros diuréticos no ofrecen una respuesta adecuada.

- Debido a que aumenta el potasio sérico, Espironolactona Denver Farma puede ser útil para tratar el edema cuando la administración de otros diuréticos ha causado hipopotasemia.

**Hiperaldosteronismo primario**

Espironolactona Denver Farma está indicado las siguientes situaciones

- Establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario por ensayo terapéutico.

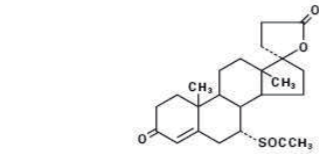
- Tratamiento preoperatorio a corto plazo en pacientes con hiperaldosteronismo primario.

- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo de pacientes con adenomas suprarrenales con producción moderada de aldosterona, que no son candidatos para someterse a cirugía.

- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo de pacientes con hiperplasia suprarrenal micro o macro nodular bilateral (hiperaldosteronismo idiopático).

**DESCRIPCION**

Espironolactona Denver Farma contiene el antagonista de la aldosterona, espironolactona, 17-hidroxi-7α-mercaptop-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21 ácido carboxílico γ-lactona acetato, que tiene la siguiente fórmula estructural:



**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**
***Mecanismo de acción***

La espironolactona y sus metabolitos activos son antagonistas específicos farmacológicos de la aldosterona, que actúan por bloqueo competitivo de los receptores de los sitios de intercambio de potasio-sodio dependientes de la aldosterona en el túbulo contorneado distal.

La espironolactona aumenta la excreción de sodio y agua, mientras que se retiene el potasio. La espironolactona actúa tanto como diurético como fármaco antihipertensivo mediante este mecanismo. Se puede administrar solo o con otros agentes diuréticos que actúan más proximalmente en el túbulo renal.

***Propiedades Farmacodinámicas***

***Actividad antagonista de la aldosterona***

Los niveles elevados de mineral corticoides, la aldosterona, están presentes en el hiperaldosteronismo primario y secundario. Los estados edematosos en los que generalmente está involucrado el aldosteronismo secundario incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Al competir con la aldosterona por los sitios receptores, la espironolactona proporciona una terapia eficaz para el edema y la ascitis en esas afecciones. La espironolactona contrarresta el aldosteronismo secundario inducido por el agotamiento del volumen y la pérdida de sodio asociada causada por la terapia diurética activa.

El resultado de la acción de la espironolactona es la pérdida de agua y sodio urinarios, y la retención de potasio; y los efectos clínicos finales son la diuresis economizadora de potasio y el descenso de la presión arterial.

La espironolactona también inhibe la biosíntesis de la aldosterona adrenocortical en pacientes con hiperaldosteronismo primario. En pacientes con hiperaldosteronismo secundario con edema actúa como diurético. Precisamente, su acción diurética, es efectiva en pacientes con edema refractario, asociados o no con aldosteronismo secundario, en patologías como la cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome nefrótico, sobre todo en aquellas situaciones en que los otros diuréticos fracasan.

***Insuficiencia cardíaca grave:*** El estudio RALES fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se incluyeron 1663 pacientes con una fracción de eyección inferior al 35%, con antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase funcional IV de la HYHA en 6 meses y con insuficiencia cardíaca de clase funcional III o IV de la NYHA en el momento de la randomización. Todos los pacientes debían estar tomando un diurético de asa, y, si lo toleraban, un inhibidor de la ECA. Se excluyeron a los pacientes que tenían una creatinina sérica basal superior a 2,5 mg/dL o un incremento reciente del 25%, o aquellos con un potasio sérico superior a 5,0 mmol/L. Los pacientes incluidos en el estudio recibieron después de la aleatorización 1:1 25 mg de espironolactona por vía oral una vez al día o placebo. En los pacientes que toleraban la dosis de 25 mg se podía incrementar a 50 mg una vez al día si estaba indicado clínicamente. En los pacientes que no toleraban la dosis de 25 mg una vez al día, se les reducía la dosis a 25 mg en días alternos. El criterio de evaluación principal en el estudio RALES fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. Después de un periodo de seguimiento medio de 24 meses, el estudio RALES se interrumpió antes de lo previsto, ya que en un análisis intermedio planeado se detectó un beneficio significativo sobre la mortalidad. Espironolactona redujo el riesgo de muerte un 30% comparado con placebo (p<0, 001; IC del 95%, 18% a 40%). Espironolactona redujo el riesgo de muerte cardíaca, fundamentalmente muerte súbita y muerte por insuficiencia cardíaca progresiva, en un 31% comparado con placebo (p<0, 001; IC del 95%, 18% a 42%).

Espironolactona también redujo el riesgo de hospitalización por causas cardíacas (definidas como empeoramiento de insuficiencia cardíaca, angina, arritmias ventriculares e infarto de miocardio) en un 30% (p<0, 001; IC del 95%, 18% a 41%). Los cambios en la clasificación funcional de la NYHA fueron más favorables con espironolactona: en el grupo de espironolactona, la clase NYHA al final del estudio mejoró en el 41% de los pacientes y empeoró en el 38%, comparado con el 33% de mejoría y 48% de empeoramiento en el grupo placebo (p<0, 001).

**Propiedades Farmacocinéticas**
**Absorción**

La espironolactona se absorbe rápidamente y presenta una biodisponibilidad oral en torno al 90%, que se ve aumentada ligeramente por la presencia de alimentos debido a un aumento de la absorción y posiblemente a una disminución del metabolismo de primer paso. Tras la administración de 100 mg de espironolactona al día a voluntarios sanos que no estaban en ayunas durante 15 días, se obtuvieron para este compuesto unos valores de Cmax y Tmax de 80 ng/ml y 2,6 horas respectivamente.

El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima de espironolactona y el metabolito activo, canrenona, en voluntarios sanos es de 2,6 y 4,3 horas, respectivamente.

*Efecto de los alimentos*

Los alimentos aumentaron la biodisponibilidad de la espironolactona (medida por ABC) en aproximadamente un 95,4%. Los pacientes deben establecer un patrón de rutina para tomar Espironolactona Denver Farma con respecto a las comidas (ver Posología y Modo de Administración).

**Distribución**

La espironolactona y sus metabolitos se unen en más del 90% a las proteínas plasmáticas.

**Metabolismo o Biotransformación**

La espironolactona se metaboliza rápida y ampliamente. Los metabolitos se pueden dividir en dos categorías principales: aquellos en los que se elimina el azufre de la molécula original (por ejemplo, canrenona) y aquellos en los que se retiene el azufre (por ejemplo, TMS y HTMS). En humanos, las potencias de TMS y 7- -tiopirolactona para revertir los efectos del mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, en la composición de electrolitos urinarios fueron aproximadamente un tercio en relación con la espironolactona. Sin embargo, dado que no se determinaron las concentraciones séricas de estos esteroides, no se pudo descartar su absorción incompleta y/o metabolismo de primer paso como una razón para sus actividades in vivo reducidas.

**Excreción**

Los metabolitos se excretan principalmente en la orina y secundariamente en la biilis.

**Poblaciones especiales**

No se ha estudiado específicamente el impacto de la edad, el sexo, la raza/etnia y la insuficiencia renal en la farmacocinética de la espironolactona.

**Pacientes con Insuficiencia hepática**

Se ha informado que la vida media terminal de la espironolactona aumenta en pacientes con ascitis crirrótica (ver Uso en Poblaciones Específicas).

**Eliminación**

La semivida media de la espironolactona es de 1,4 horas. Los valores medios de la semivida de sus metabolitos canrenona,7-α-(tiometil) espirolactona (TMS) y 6-β-hidroxi-7-α-(tiometil) espirolactona (HTMS) son 16,5; 13,8 y 15 horas, respectivamente.

**Población pediátrica:**

No hay datos farmacocinéticos disponibles respecto a uso en la población pediátrica. Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos están basadas en la experiencia clínica y en los estudios de casos documentados en la literatura científica.

**Estudios de interacción farmacológica**

*Medicamentos y suplementos que aumentan el potasio sérico*

La administración concomitante de Espironolactona Denver Farma con suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, una dieta rica en potasio o medicamentos que pueden aumentar el potasio, incluidos los inhibidores de la ECA, los antagonistas de la angiotensina II, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la heparina y la heparina de bajo peso molecular, pueden provocar hiperpotasemia grave (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

**Litio**

Espironolactona Denver Farma reduce el clearance renal de litio, lo que induce un alto riesgo de toxicidad por litio (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazidas (ver Interacciones Medicamentosas).

**Ácido acetilsalicílico**

Una dosis única de 600 mg de ácido acetilsalicílico inhibió el efecto natriurético de la espironolactona, que según la hipótesis se debió a la inhibición de la secreción tubular de canrenona, lo que provocó una disminución de la efectividad de la espironolactona (ver Interacciones Medicamentosas).

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de la fertilidad**

***Carcinogénesis***

La espironolactona administrada por vía oral ha demostrado ser tumorigénica en estudios de administración en la dieta a ratas Sprague Dawley; su efecto proliferativo se manifestó en órganos endócrinos y en el hígado. En un estudio de 18 meses de duración con dosis de 50, 150 y 500 mg/kg/día, se observaron aumentos estadísticamente significativos de adenomas benignos tiroideos y testiculares y, en ratas macho, un aumento relacionado con la dosis de los cambios proliferativos del hígado (incluso hepatocitomegalia y nódulos hiperplásicos). En estudios de 24 meses en los que se le administraron a ratas dosis de aproximadamente 10, 30, 100 y 150 mg de espironolactona/kg/día, la variedad de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos de los adenomas hepatocelulares y los tumores de células intersticiales testiculares en los machos y aumentos significativos de adenomas y carcinomas foliculares de la tiroides en ambos sexos. También se observó en las hembras un aumento estadísticamente significativo de los pólipos estromales benignos del endometrio uterino.

**Mutagénesis**

La espironolactona y el canrenoato de potasio no produjeron efectos mutagénicos significativos en bacterias u hongos. Sin activación metabólica, tanto la espironolactona como el canrenoato de potasio no han mostrado ser mutagénicos en pruebas con mamíferos in vitro. Con activación metabólica, la espironolactona dio negativo en algunas pruebas in vitro de mutagenicidad en mamíferos y en otras no

se han obtenido resultados definitivos (aunque levemente positivos). En presencia de activación metabólica, el canrenoato de potasio ha resultado positivo para la mutagenicidad en algunas pruebas in vitro en mamíferos, los resultados no son concluyentes en otras pruebas, e incluso en otras ha resultado negativo.

**Problemas de Fertilidad**

En un estudio reproductivo con tres camadas en el cual las ratas hembras recibieron en la dieta dosis de 15 y 50 mg de espironolactona/kg/día, no se observaron efectos sobre el apareamiento y la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en la incidencia de crías nacidas muertas con la dosis de 50 mg/kg/día. Cuando se inyectó espironolactona a ratas hembras (100 mg/kg/día durante 7 días por vía intraperitoneal), se observó un aumento en la duración del ciclo menstrual, con una prolongación del diestro durante el tratamiento y la inducción de diestro constante durante un período de observación de dos semanas posteriores al tratamiento. Estos efectos se asociaron con un retraso en el desarrollo del foliculo ovárico y una reducción en los niveles de estrógenos circulantes, lo que podría perjudicar el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. Cuando se administró espironolactona (100 mg/kg/día), por vía intraperitoneal a ratones hembra durante un período de dos se manas durante el cual cohabitaron con ratones machos no tratados, disminuyó la cantidad de ratones que aparearon y concibieron (se demostró que el efecto fue causado por una inhibición de la ovulación) y disminuyó la cantidad de embriones implantados en aquéllas que quedaron preñadas (se demostró que el efecto fue causado por una inhibición de la implantación). Con dosis de 200 mg/kg también aumentó el periodo de latencia previo al apareamiento.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Consideraciones generales

Espironolactona Denver Farma puede ser ingerido con o sin comida, pero debe ingerirse consistentemente con respecto a la comida (ver Propiedades Farmacológicas).

**Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca**

El tratamiento debe iniciarse con Espironolactona Denver Farma 25 mg una vez por día si el potasio sérico del paciente es ≤5,0 mEq/l y su creatinina sérica es de ≤2,5mg/dl. A los pacientes que toleran 25 mg una vez por día se les podrá aumentar la dosis a 50 mg una vez por día, según indicación clínica. A los pacientes que desarrollan hiperpotasemia con la dosis de 25 mg una vez por día, se les podrá reducir la dosis a 25 mg día por medio (ver Advertencias y Precauciones).

En pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 30 y 50 ml/min/1,73m2, se puede considerar iniciar la terapia con 25 mg día por medio, a cause del riesgo de desarrollar hiperpotasemia (ver Uso en Poblaciones Específicas).

**Tratamiento de la hipertensión esencial**

La dosis recomendada es de 25-100 mg de Espironolactona Denver Farma, administrada ya sea en dosis simples o divididas. La dosis puede aumentarse gradualmente con intervalos de 2 semanas. Las dosis mayores a 100 mg/kg en general no generan reducción adicional de la presión sanguínea.

**Tratamiento del edema**

En pacientes con cirrosis, inicie la terapia en un hospital y ajuste la dosis lentamente (ver Uso en Poblaciones Específicas). Se recomienda una dosis diaria inicial de 100 mg de espironolactona administrada en dosis simples o divididas, que pueden variar de 25 a 200 mg diarios. Cuando se utiliza solamente como diurético, la espironolactona debe tomarse al menos durante cinco días al nivel de dosificación inicial, luego de lo cual la dosis puede ajustarse hasta el nivel terapéutico óptimo.

**Tratamiento del hiperaldosteronismo primario**

Después de que el diagnóstico de hiperaldosteronismo ha sido establecido por medio de procedimientos más definitivos puede administrarse Espironolactona Denver Farma en dosis de 100-400 mg durante la preparación preoperatoria. Para los pacientes que no son candidatos a la cirugía, Espironolactona Denver Farma puede emplearse para terapia prolongada de mantenimiento en la dosis eficaz más baja determinada para cada paciente en forma individual.

**Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario:** La espironolactona puede emplearse como un método diagnóstico inicial con el fin de poner en evidencia un hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes están sometidos a una dieta normal.

a) Prueba de larga duración: Se administra a la dosis diaria de 400 mg durante 3 ó 4 semanas. La corrección de la hipopotasemia y de la hipertensión arterial proporciona un diagnóstico de presunción de hiperaldosteronismo primario.

b) Prueba de corta duración: Se administra a la dosis diaria de 400 mg durante 4 días. Si el potasio sérico aumenta durante la administración de espironolactona, y disminuye cuando deja de administrarse, puede tenerse en consideración la existencia de un hiperaldosteronismo primario.

**Población de edad avanzada:** la dosis habitual es de 25 mg al día; reduciéndose a 25 mg en días alternos según el grado de función renal y siempre que el paciente presente concentraciones de potasio sérico inferiores a 5,0 mmol/L.

**Población con insuficiencia renal:** en insuficiencia renal leve la dosis habitual es de 25 mg al día; recomendándose reducir la dosis a 25 mg en días alternos en insuficiencia renal moderada y siempre que el paciente presente concentraciones de potasio sérico inferiores a 5,0 mmol/L.

**Población pediátrica:**

La dosis diaria inicial es de 1-3 mg/Kg de peso, administrada en tomas separadas. Se ajustará la dosis en función de la respuesta y la tolerancia del paciente (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

Los niños deben ser tratados únicamente bajo supervisión de un pediatra. Hay datos pediátricos limitados disponibles (ver propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas).

**CONTRAINDICACIONES**

- Espironolactona está contraindicada en adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia renal de moderada a grave

- Hipersensibilidad a espironolactona o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal aguda, casos de función renal notablemente alterada, anuria
- Hiperpotasemia
- Enfermedad de Addison
- Uso concomitante de eplerenona

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

***Hiperpotasemia***

Espironolactona Denver Farma puede causar hiperpotasemia. El riesgo se incrementa a causa de insuficiencia de la función renal o el uso concomitante de suplementos de potasio, sustitutos de sales que contengan potasio o medicamentos que aumenten el potasio, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ver Interacciones Medicamentosas).

Controle el potasio sérico dentro de 1 semana de iniciación o ajuste de Espironolactona Denver Farma y regularmente a partir de entonces. Es posible que se necesite un control más frecuente cuando Espironolactona Denver Farma se administra con otros medicamentos que causan hiperpotasemia o en pacientes con insuficiencia renal.

Si se produce hiperpotasemia, disminuya la dosis o interrumpa Espironolactona Denver Farma y trate la hiperpotasemia

***Hipotensión y empeoramiento de la función renal***

La diuresis excesiva puede causar deshidratación sintomática, hipotensión y empeoramiento de la función renal, particularmente en pacientes con escasez de sal o aquellos que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II. El empeoramiento de la función renal también puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, cisplatino y AINEs). Monitoree el estado del volumen y la función renal periódicamente.

***Anormalidades metabólicas y de los electrolitos***

Además de causar hiperpotasemia, Espironolactona Denver Farma puede causar hiponatremia, hipomag- nesemia, hipocalcemia, alcalosis hipoclorémica e hiperglucemia. Puede ocurrir hiperuricemia asintomática y rara vez deriva en gota. Controle periódicamente los electrolitos séricos, el ácido úrico y la glucosa en sangre.

***Ginecomastia***

Espironolactona Denver Farma puede causar ginecomastia. En el estudio RALES, los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con una dosis media de 26 mg de espironolactona una vez al día, alrededor del 9% de los sujetos masculinos, desarrollaron ginecomastia. El riesgo de desarrollar ginecomastia tiene un aumento dosis dependiente con un inicio que varía ampliamente, desde 1 a 2 meses hasta un año. La ginecomastia es normalmente reversible.

***Uso en deportistas:***

Se debe informar a los deportistas que este medicamento contiene espironolactona que puede dar un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

***Población pediátrica***

Los diuréticos ahorradores de potasio deben usarse con precaución en pacientes pediátricos hipertensos con insuficiencia renal leve debido al riesgo de hiperpotasemia. (Espironolactona está contraindicada para el uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal de moderada a grave; ver Contraindicaciones).

#### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN Medicamentos y suplementos que aumentan el potasio sérico

El uso concomitante de Espironolactona Denver Farma con suplementos del potasio o medicamentos que aumentan el potasio, puede resultar en hiperpotasemia severa. Como regla general, discontinuar los suplementos de potasio en pacientes con insuficiencia cardíaca que comienzan con Espironolactona Denver Farma (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas). Controlar los niveles de potasio sérico cuando se administren inhibidor es de la enzima convertidora de angiotensina o se altera la terapia con bloqueadores de los receptores de angiotensina en pacientes que reciben Espironolactona Denver Farma.

Ejemplo de medicamentos que pueden aumentar el potasio incluyen:

- Inhibidores de la ECA
- Bloqueadores de los receptores de angiotensina
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs)
- Heparina y heparina de bajo peso molecular
- Triametoprima

***Litio***

Como otros agentes diuréticos, Espironolactona Denver Farma reduce el clearance renal del litio y contribuyen a un riesgo alto de toxicidad por litio. Controlar los niveles de litio periódicamente cuando se coadministra Espironolactona Denver Farma (ver Propiedades Farmacológicas).

***Medicamentos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs)***

En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético e antihipertensivo de los diuréticos. Por lo tanto, cuando se utiliza Espironolactona Denver Farma concomitantemente con un AINE, se debe controlar de cerca para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado (ver Propiedades Farmacológicas)

***Digoxina***

La espironolactona y sus metabolitos interfieren con los radioinmunoensayos de digoxina y aumentan la exposición aparente a la digoxina. Se desconoce en qué medida, si la hay, la espironolactona puede aumentar la exposición real a la digoxina. En pacientes que toman digoxina concomitante, use un ensayo que no interactúe con la espironolactona.

***Colestiramina***

Se ha informado acidosis metabólica hipercalémica en pacientes que recibían espironolactona concomitantemente con colestiramina.

***Ácido acetilsalicílico***

El ácido acetilsalicílico puede reducir la eficacia de la espironolactona. Por lo tanto, cuando Espironolactona Denver Farma y el ácido acetilsalicílico se usan concomitantemente, es posible que Espironolactona Denver Farma deba ajustarse a una dosis de mantenimiento más alta y se debe observar de cerca al paciente para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado (ver Propiedades Farmacológicas).

***Abiraterona***

La espironolactona se une al receptor de andrógenos y puede aumentar los niveles de antígeno prostático específico (APE) en pacientes con cáncer de próstata tratados con abiraterona. No se recomienda el uso concomitante de espironolactona y abiraterona.

#### USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

***Embarazo***

***Resumen de Riesgos***

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en estudios con animales, la espironolactona puede afectar la diferenciación sexual del macho durante la embriogénesis (ver Datos). Los estudios embriofetales de ratas informan de feminización de fetos masculinos y disfunción endocrina en mujeres expuestas a espironolactona en el útero. Los datos disponibles limitados de informes de casos publicados y series de casos no demostraron una asociación de malformaciones mayores u otros resultados adversos del embarazo con espironolactona. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con insuficiencia cardíaca, cirrosis e hipertensión mal controlada durante el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). Debido al riesgo potencial para el feto masculino debido a las propiedades antiandrogénicas de la espironolactona y los datos en animales, evite la espironolactona en mujeres embarazadas o informe a una mujer embarazada sobre el riesgo potencial para un feto masculino.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

***Consideraciones Clínicas***

***Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad***

Las mujeres embarazadas con insuficiencia cardíaca congestiva tienen un mayor riesgo de parto prematuro. El volumen sistólico y la frecuencia cardíaca aumentan durante el embarazo, aumentando el gasto cardíaco, especialmente durante el primer trimestre. La clasificación clínica de la enfermedad cardíaca puede empeorar con el embarazo y provocar la muerte materna. Controle de cerca a las pacientes embarazadas para desestabilizar su insuficiencia cardíaca.

Las mujeres embarazadas con cirrosis sintomática generalmente tienen malos resultados, incluyendo insuficiencia hepática, hemorragia varicosa, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y muerte materna. Los resultados son peores con las vórices esofágicas coexistentes. Las mujeres embara- zadas con cirrosis hepática de ben ser cuidadosamente monitoreadas y manejadas en consecuencia.

La hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones del parto (por ejemplo, necesidad de cesárea y hemorragia posparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina.

***Datos***

***Datos en animales***

Se llevaron a cabo estudios teratológicos con espironolactona en ratones y conejos con dosis de hasta 20 mg/kg/día. Sobre la base de la superficie corporal, esta dosis en ratones es sustancialmente menor a la dosis máxima recomendada en humanos y, en conejos, se aproxima a la dosis máxima recomen- dada en humanos. No se observaron efectos teratogénicos u otros efectos embriotóxicos en los ratones, pero la dosis de 20 mg/kg causó un aumento de la tasa de reabsorción y una menor cantidad de nacidos vivos en los conejos. Debido a su actividad anti-androgénica y el requerimiento de testosterona para la morfogénesis de los machos, la espironolactona podría potencialmente afectar la diferenciación de sexo en los machos durante la embriogénesis. Cuando se administró a ratas en dosis de 200 mg/kg/día entre los días 13 y 21 de la gestación (embriogénesis y desarrollo fetal tardíos), se observó feminización de fetos machos. Las crías expuestas durante los últimos estadios del embarazo a dosis de 50 y 100 mg de espironolactona/kg/día mostraron cambios en el tracto reproductivo, incluso disminuciones dependientes de la dosis del peso de la próstata ventral y la vesícula seminal en los machos, agrandamiento de ovarios y útero en las hembras y otros indicadores de disfunción endócrina, que persistieron durante la adultez.

Espironolactona Denver Farma tiene efectos endócrinos conocidos en animales, que incluyen efectos pro gestacionales y antiandrogénicos.

***Lactancia***

***Resumen de Riesgos***

La espironolactona no está presente en la leche materna; sin embargo, los datos limitados en una mujer lactante a los 17 días postparto informan la presencia del metabolito activo, canrenona, en la leche materna humana en cantidades bajas que se espera que sean clínicamente intrascentes. En este caso, no se informaron efectos adversos para el lactante después de la exposición a corto plazo a la espironolactona; sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo en un niño amamantado. No hay datos sobre los efectos de la espironolactona en la producción de leche. Considere los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de espironolactona y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por la espironolactona o por la afección materna subyacente.

***Uso Pediátrico***

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

***Uso en Geriatría***

Espironolactona Denver Farma se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, controle la función renal.

***Uso en Insuficiencia Renal***

Espironolactona Denver Farma se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia. Monitoree de cerca el potasio.

***Uso en Insuficiencia Hepática***

Espironolactona Denver Farma puede causar alteraciones repentinas del equilibrio de líquidos y electrolitos que pueden precipitar en una función neurológica deteriorada, empeorando la encefalopatía hepática y el coma en pacientes con enfermedad hepática con cirrosis y ascitis. En estos pacientes, inicie Espironolactona Denver Farma en el hospital (Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas)

El clearance de espironolactona y sus metabolitos se reduce en pacientes con cirrosis. En pacientes con cirrosis, comience con la dosis inicial más baja y ajuste lentamente (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

Algunos pacientes han presentado somnolencia y mareo, especialmente al inicio del tratamiento, por lo que, se aconseja tener precaución a la hora de conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa o de precisión, así como realizar cualquier otra actividad que requiera concentración.

#### REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas depende de la dosis diaria y de la duración del tratamiento. La frecuencia de reacciones adversas es baja con dosis de hasta 100 mg. La ginecomastia es la reacción adversa más frecuente, especialmente durante tratamientos de larga duración (2-7 meses). Con dosis de hasta 100 mg la frecuencia es del 13%. Normalmente este efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Se han notificado casos de hiperpotasemia en pacientes hospitalizados graves y con alteración de la función renal que reciben suplementos de potasio. En pacientes con la función renal normal o en pacientes que no reciben suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, que reciben dosis de hasta 100 mg, solo existe un riesgo menor de hiperpotasemia.

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización ordenadas de acuerdo a la clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, <1/100), raras (≥ 1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Sistema de Clasificación de órganos MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 , &lt;1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 , &lt;1/10</b>	<b>Frecuente s ≥1/100 , &lt;1/10</b>	<b>Frecuentes ≥1/100 , &lt;1/10</b>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Neoplasia benigna de mama masculina		Neoplasia benigna de pecho	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocito sis, leucopenia, trombocito- penia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotase- mia		Desequilibrio electrolítico, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional			Trastorno de la libido	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, somnolencia	Parestesias		Ataxia	
Trastornos Gastrointestinales		Diarrea, náuseas				Trastorno gastrointesti- nal
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción, eritema	Urticaria		Alopecia, hipertricosis	Necrolisis epidérmica tóxica (NET), Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), penfigoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares				

Trastornos renales y urinarios		Lesión renal aguda	Elevación de la concentración de creatinina sérica	Insuficiencia renal aguda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia, menstruación irregular, amenorrea, sangrado post menopáusico, impotencia, dolor de mama masculina	Dolor de mama femenina			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Malestar general, astenia				

La hiperpotasemia se caracteriza por alteraciones del ritmo cardíaco, parestesias, debilidad muscular, parálisis flácida y espasmos musculares. Es más frecuente en pacientes con alteraciones renales o que tomen dietas ricas en potasio o suplementos de este mineral (ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas). Con el uso concomitante de otros diuréticos puede producirse también, hiponatremia caracterizada por vómitos, dispepsia, sequedad de boca, sed, fatiga y malestar debido a un aumento del efecto diurético. Para evitar la hiponatremia debe reducirse la posología por debajo de la dosis normal.

***Notificación de los eventos adversos:***

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificancos/pacientes o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**SOBREDOSIS**

La sobredosificación aguda de espironolactona puede manifestarse con somnolencia, confusión mental, erupción maculopapular o eritematosa, náuseas, vómitos, mareos o diarrea. Pueden ocurrir casos raros de hiponatremia, hiperpotasemia o coma hepático en pacientes con trastornos hepáticos graves, pero es improbable que ocurran a causa de una sobredosis aguda. Puede presentarse hiperpotasemia, en particular en pacientes con deterioro de la función renal.

**Tratamiento**

Inducción del vómito o evacuación del estómago por lavado. No existe antídoto específico. El tratamiento debe ser complementario para mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales. Los pacientes que tienen insuficiencia renal puede desarrollar hiperpotasemia. En esos casos, discontinuar Espironolactona Denver Farma.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

#### MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, entre 5º C y 30ºC.

#### PRESENTACIÓN

Espironolactona Denver Farma 25 mg y 100 mg: Envase conteniendo 30, 50 y 1000 comprimidos siendo este último de uso exclusivo hospitalario

#### “MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.049

#### DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Pcia. de Bs As

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

#### Fecha de la última revisión: Febrero 2024

RV 04/24