

Diupiron®

Espironolactona 25 mg y 100 mg
Tabletas Recubiertas

FÓRMULA:

Diupiron® 25 mg

Cada tableta recubierta contiene:
Espironolactona 25 mg
Excipientes c.s.p

Diupiron® 100 mg

Cada tableta recubierta contiene:
Espironolactona 100 mg
Excipientes c.s.p

INDICACIONES:

- Tratamiento de la 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 prequirúrgico, 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. Los datos pediátricos disponibles son limitados.

MECANISMO DE ACCIÓN

La Espironolactona, como antagonista competitivo de la aldosterona, aumenta la excreción de sodio al tiempo que reduce la pérdida de potasio en el túbulo renal distal. Tiene una acción gradual y prolongada.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

a) 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 C_{max} y T_{max} de 80 ng/mL y 2,6 horas respectivamente.

b) Distribución: El grado de unión a proteínas plasmáticas tanto de la Espironolactona como de sus metabolitos es superior al 90%.

c) Metabolismo o Biotransformación: La Espironolactona se metaboliza intensamente en el hígado, siendo los principales metabolitos activos, la canrenona y la 7- α - (tiometil) espironolactona, que presentan unos valores de C_{max} de 181 ng/mL y 391 ng/mL, y de T_{max} de 4,3 horas y 3,2 horas respectivamente.

d) Eliminación: La Espironolactona se elimina por vía urinaria y por vía fecal, estando casi todo el fármaco eliminado en forma de metabolitos. La semivida de eliminación de la Espironolactona determinada tras la administración 10 de 11 repetida de dosis de 100 mg/día fue de 1,4 horas, elevándose en el caso de los metabolitos (13,8 horas para 7- α - (tiometil) espironolactona y 16,5 horas para canrenona).

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.

DOSES Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Hipertensión arterial esencial: La dosis inicial habitual es de 50-100 mg al día, que en los casos más graves podrá aumentarse gradualmente hasta los 200 mg al día en intervalos de dos semanas.

El tratamiento se continuará durante dos semanas, o bien se proseguirá más tiempo hasta obtenerse la respuesta adecuada. Una vez obtenida ésta, la dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente.

Insuficiencia cardíaca grave en asociación con el tratamiento convencional (clases III y IV de la NYHA): En base al estudio RALES, el tratamiento en asociación con la terapia convencional debe iniciarse con una dosis de espironolactona de 25 mg una vez al día en los pacientes con un potasio sérico $\geq 5,0$ mmol/L y una creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dl. En los pacientes que toleren 25 mg una vez al día se puede incrementar a 50 mg una vez al día si está clínicamente indicado. En los pacientes que no toleren 25 mg una vez al día se puede reducir la dosis a 25 mg en días alternos. La dosis para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva no debe ser superior a 50 mg al día.

Hiperaldosteronismo secundario: La dosis habitual en el tratamiento de edemas asociados a insuficiencia cardíaca crónica es de 100 mg al día. En los casos más graves o difíciles, la dosis podrá aumentarse progresivamente hasta 400 mg al día. Una vez el edema se ha controlado, la dosis habitual de mantenimiento oscila entre 25 y 200 mg al día.

Edemas asociados a cirrosis hepática: Si la relación Na⁺/K⁺ en la orina es mayor de 1, la dosis normal en adultos será de 100 mg al día. Si la relación Na⁺/K⁺ en la orina es menor de 1, la dosis oscilará entre 200 y 400 mg al día. La dosis de mantenimiento se establecerá individualmente.

Edemas asociados al síndrome nefrótico: La dosis habitual es de 100-200 mg al día. La espironolactona no es antiinflamatoria, por lo que no actúa directamente sobre el proceso patológico básico. Su utilización sólo se aconseja cuando los glucocorticoides son por sí mismos ineficaces.

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 o 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 una hiperaldosteronismo primario.

Una vez establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo por otros métodos más precisos, la espironolactona puede administrarse como preparación a la cirugía a la dosis de 100-400 mg al día. En aquellos pacientes en los que la intervención quirúrgica no pueda realizarse, puede administrarse espironolactona como tratamiento de mantenimiento a largo plazo a la mínima dosis eficaz, determinada individualmente.

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.

Los niños deben ser tratados únicamente bajo supervisión de un pediatra. Hay datos pediátricos limitados disponibles.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

El uso concomitante de Espironolactona con otros diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, bloqueantes de la aldosterona, heparina, heparinas de bajo peso molecular u otros medicamentos o enfermedades que se sabe que producen hiperpotasemia, suplementos de potasio, dieta rica en potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, pueden conducir a una hiperpotasemia severa. Así mismo, el uso concomitante de Espironolactona con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y beta-bloqueantes puede facilitar la aparición de hiperpotasemia.

El uso concomitante de medicamentos que causan hiperpotasemia con Espironolactona puede provocar hiperpotasemia grave.

Debe tenerse presente que, en pacientes con enfermedades hepáticas graves, el empleo de diuréticos puede precipitar el coma hepático. También debe realizarse un especial control en pacientes diabéticos.

Se han notificado algunos casos de acidosis metabólica hiperclorémica reversible, generalmente asociada a hiperpotasemia, en pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso cuando la función renal es normal.

El empleo de Espironolactona puede provocar desequilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia, hiponatremia y posible aumento transitorio del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en ancianos y/o pacientes con función hepática o renal alterada. Deben, por tanto, vigilarse periódicamente los niveles plasmáticos de sodio y potasio.

En pacientes de más de 80 años debe valorarse la filtración glomerular y una posible insuficiencia renal oculta.

Debe evitarse el empleo de Espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca clases I y II de la NYHA por el elevado riesgo de hiperpotasemia.

Hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca grave

La hiperpotasemia puede ser mortal; es crítico vigilar y controlar los niveles séricos de potasio en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) que reciben Espironolactona. Debe evitarse el uso concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio (amilofrida, triamtereno) o antagonistas de la aldosterona (epelerona, drospironona). Debe evitarse el uso de suplementos de potasio orales en pacientes con niveles séricos de potasio > 3,5 mmol/L.

Los controles de potasio y creatinina séricos deben realizarse en la semana siguiente al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis de Espironolactona, posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses. Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son > 5 mmol/L o de creatinina son > 4 mg/dL.

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).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La acción de la espironolactona puede verse afectada por la administración de los siguientes fármacos:

- Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: debe evitarse la administración concomitante ante el riesgo de hiperpotasemia.
- **Ácido acetilsalicílico:** Dosis altas de ácido acetilsalicílico pueden disminuir la acción diurética de la espironolactona por bloquear la secreción de canrenona (uno de los principales metabolitos activos de la espironolactona) en el túbulo renal. La indometacina y el ácido mefenámico han demostrado inhibir la excreción de canrenona. Los antiinflamatorios no esteroides como aspirina, indometacina y ácido mefenámico pueden atenuar la eficacia en la diuresis natriurética debido a la inhibición de la síntesis intrarenal de prostaglandinas y se ha visto que disminuye el efecto diurético de la espironolactona.
- **Carbenoxolona:** puede producir retención de sodio y, por tanto, disminuir la eficacia de la espironolactona.
- **Corticoides, ACTH:** puede producirse depleción de electrolitos, en particular, hipopotasemia.
- **Analgésicos antiinflamatorios no esteroides:** la administración conjunta de AINES con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.
- **Alcohol, barbitúricos o narcóticos:** puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.
- La administración conjunta de espironolactona con fármacos que se sabe que producen hiperpotasemia puede dar lugar a una hiperpotasemia grave.
- La administración conjunta de IECA o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.
- La administración conjunta de espironolactona con fármacos que se sabe, produce acidosis metabólica (por ej.: cloruro de amonio, colestiramina) puede dar lugar a un aumento del riesgo de aparición de acidosis metabólica hiperclorémica significativa. Debe tenerse precaución cuando se administren fármacos de este tipo conjuntamente con espironolactona.

La administración de espironolactona puede afectar a la acción de los siguientes fármacos:

- **Norepinefrina (noradrenalina):** La espironolactona disminuye la respuesta vascular a la acción de la noradrenalina. Por consiguiente, deben guardarse las debidas precauciones en pacientes bajo anestesia general o regional que estuviesen sometidos a tratamientos con este fármaco.

- **Antihipertensivos:** Puede potenciar los efectos de la medicación antihipertensiva. En caso de administración conjunta, debe reducirse la dosis de ésta al 50% en el momento de iniciar la administración de espironolactona, y posteriormente reajustarla paulatinamente hasta el nivel posológico adecuado.

- **Digoxina:** Se ha demostrado que la espironolactona aumenta la semivida de la digoxina. La espironolactona puede interferir en las pruebas de determinación de la concentración plasmática de digoxina.

- **Carbenoxolona:** La administración de espironolactona puede provocar una disminución de la acción antiulcerosa de carbenoxolona por un probable antagonismo competitivo. Se recomienda sustituir por otro diurético.

- **Fenazona:** La espironolactona aumenta el metabolismo de la fenazona.

- **Anticoagulantes orales:** no se ha encontrado ninguna interacción potencial entre acenocumárol y espironolactona. Existe información sobre una posible interacción entre warfarina y espironolactona, aunque la naturaleza de la misma es incierta y no está bien documentada. Podría ser debida a una disminución del efecto anticoagulante por un aumento en la concentración de los factores de la coagulación, originada por la diuresis. Por tanto, deberían monitorizarse los parámetros de la coagulación cuando la espironolactona se añada o se suprima del tratamiento.

- **Litio:** en general, el litio no debe administrarse conjuntamente con diuréticos ya que éstos reducen el aclaramiento renal del mismo y existe riesgo de toxicidad.

- **Betabloqueantes y heparinas:** el uso concomitante de espironolactona con betabloqueantes y heparinas puede dar lugar a una hipotensión.

- Además de otros medicamentos que causan hipotensión, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hipotensión dinámicamente relevante.

- **Interferencias analíticas:** en la bibliografía existen informes sobre una posible interferencia entre la espironolactona o sus metabolitos y los radioinmunoensayos con digoxina, aunque no se han podido establecer ni el alcance ni el significado clínico de esta interferencia. En ensayos fluorimétricos, la espironolactona puede interferir en la estimación de compuestos que presentan características de fluorescencia parecidas

EFFECTOS SECUNDARIOS

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 hipotensión 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 hipotensión.

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 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.

| Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA | Muy Frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$, $< 1/100$ | Raras $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$ | Muy Raras $< 1/10,000$ | Frecuencia No Conocida |
|---|----------------------------|---|--|--|------------------------------|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | | | Neoplasia benigna de mama masculina | | Neoplasia benigna de páncreo | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipertensión | | 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 gastrointestinal |
| Trastornos hepatobiliares | | | Función hepática anormal | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción, eritema | Urticaria | | Alopecia, hipertricosos | Neerolisis 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 | | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Malestar general, astenia | | | | |

La hipotensión 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. 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 sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; tanto la espironolactona como sus metabolitos pueden atravesar la barrera placentaria. Los estudios en animales han registrado efectos tóxicos reproductivos, entre los que se encuentra la feminización de los fetos masculinos en ratas.

El uso de espironolactona no está recomendado en mujeres embarazadas por sus posibles efectos antiandrogénicos, a no ser que el beneficio esperado justifique los posibles riesgos.

Lactancia

La canrenona (metabolito principal activo de la espironolactona) se excreta en leche materna, recibiendo el lactante un máximo estimado del 0,2% de la dosis materna diaria. Si el empleo de espironolactona es imprescindible en el tratamiento de mujeres en período de lactancia, debe sustituirse la alimentación materna por la lactancia artificial durante el período de tratamiento.

EFFECTOS 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.

SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS, PROCEDIMIENTO DE EMERGENCIA, ANTÍDOTOS

La sobredosis masiva puede producir letargo, confusión mental, hipotensión arterial y trastornos del ritmo cardíaco, náuseas, vómitos, diarrea y erupción eritematosa o máculopapular. Pueden producirse desequilibrio electrolítico y deshidratación.

Deberá procederse al lavado de estómago o inducir el vómito e instaurar el tratamiento sintomático. La depleción de líquidos, los desequilibrios electrolíticos y la hipotensión deberán tratarse por los procedimientos establecidos.

En caso de aparición de hipertensión, el tratamiento consiste en la reducción de la ingesta de potasio (incluidas las llamadas "sales de régimen"), en el empleo de otro diurético eliminador de potasio o de resinas de intercambio iónico y, si es necesario como tratamiento urgente, la administración intravenosa de glucosa (20-50%) junto con insulina, a razón de 0.25-0.5 U.I. de insulina por gramo de glucosa.

Deberá suspenderse la administración de espironolactona.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30 °C, protegido de la luz y la humedad.

No dejar al alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Caja por 30 tabletas.

Para: **LUVECK MEDICAL CORP.**

2797 NW 105th Ave.

Miami, Florida 33172, USA

Elaborado por:
Neel-Nayan Pharma Pvt. Ltd.
Gujarat, INDIA

Versión: 1

Rev.: 11/2020

Si presenta alguna reacción adversa debido a este u otro medicamento de Luveck

Repórtalo aquí: www.luveck.com/farmacovigilancia

