

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 7098

BUENOS AIRES, 17 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015435-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NORMITAL 25 mg – NORMITAL 100 mg / ESPIRONOLACTONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 100 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 50.497.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



 \mathcal{W}



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos

A.N.M. A. 7.

DISPOSICIÓN Nº

7098

Que a fojas 99 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NORMITAL 25 mg – NORMITAL 100 mg / ESPIRONOLACTONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 100 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 50.497 y Disposición Nº 5183/02, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 13 a 45.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5183/02 los prospectos autorizados por las fojas 13 a 23, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7098

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.497 en los

términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015435-11-1

Dr. OTTO A. ORSINGHER

DISPOSICIÓN Nº

7098

nc





"2011 - Año del Trabajo Decente. la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos

A.N.M. A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

Nombre comercial / Genérico/s: NORMITAL 25 mg - NORMITAL 100 mg / ESPIRONOLACTONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 100 mg, respectivamente.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5183/02.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-009414-02-1.-

DATO A MODIFICAR	ł	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	1 •	Prospectos de fs. 13 a 45, corresponde desglosar de fs. 13 a 23

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., Titular del Certificado de





"2011 - Año del Trabajo Decente. la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaria de Políticas.

Regulación e Institutos

A.N.M. A.7.

Autorización Nº 50.497 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de $\frac{1.7}{000}$ 00T 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-015435-11-1

Dr. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR AN.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

7098

nc





PROYECTO DE PROSPECTO

NORMITAL ESPIRONOLACTONA

Comprimidos

Industria Argentina Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido de NORMITAL 25 mg contiene:

e de la la colonia de la c

Espironolactona 25 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 163,62 mg, glicolato sódico de almidón 41,00 mg, lauril sulfato de sodio 0,88 mg, povidona K90 10,00 mg, povidona K17 15,50 mg, estearato de magnesio 1,75 mg, talco 2,25 mg.

Cada comprimido de NORMITAL 100 mg contiene:

Espironolactona 100 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 243,08 mg, glicolato sódico de almidón 61,50 mg, povidona K90 15,00 mg, povidona K17 23,25 mg, lauril sulfato de sodio 1,46 mg, talco 2,79 mg, estearato de magnesio 2,92 mg.

Acción terapéutica

Antagonista específico de la aldosterona, diurético, antihipertensivo. Código ATC: C03DA01.

Indicaciones

NORMITAL está indicado en el manejo de:

Hiperaldosteronismo primario para:

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 presentan un riesgo demasiado alto para la cirugía o no desean someterse a ella.

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

Trastornos edematosos en pacientes con:

Insuficiencia cardíaca congestiva: para el tratamiento de edemas y retención de sodio cuando el paciente con otras medidas terapéuticas manifiesta solamente una respuesta parcial o no las tolera. NORMITAL también está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben digitálicos cuando otros tratamientos se consideran inapropiados.

Cirrosis del hígado acompañado por edema y/o ascitis: los niveles de aldosterona pueden ser excepcionalmente altos en esta afección. NORMITAL está indicado como tratamiento de mantenimiento, junto con el reposo y la restricción de líquidos y sodio.

Mary Victoria Larrague
Co-Oirectora Tecnica / MP. 15571

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 1 de 11



Síndrome nefrótico: en pacientes con nefrosis 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.

Hipertensión esencial

NORMITAL está indicado, en general en combinación con otros medicamentos, en pacientes que no pueden tratarse adecuadamente con otros agentes o en los cuales otros agentes se consideran inapropiados.

Hipocalemia

Para el tratamiento de pacientes con hipocalemia cuando otras medidas se consideren inadecuadas o inapropiadas. NORMITAL también está indicado para la profilaxis de la hipocalemia en pacientes que reciben digitálicos, cuando otras medidas se consideran inadecuadas o inapropiadas.

Insuficiencia cardíaca grave (clase III-IV de la NYHA)

Para aumentar la sobrevida y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca, cuando se lo usa en combinación con el tratamiento estándar.

Uso en embarazadas.

El uso rutinario de diuréticos en una mujer que no sea sana es inapropiado y expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios. Los diuréticos no evitan el desarrollo de toxemia del embarazo, y no existe evidencia satisfactoria de que sean útiles en el tratamiento de la toxemia.

El edema durante el embarazo puede ocurrir por causas patológicas o por las consecuencias fisiológicas y mecánicas del embarazo.

NORMITAL está indicado en el embarazo cuando el edema ocurre debido a causas patológicas igual que cuando está indicado en ausencia de embarazo (sin embargo, ver Precauciones, Embarazo). El edema dependiente en el embarazo, como resultado de la restricción del retorno venoso por la expansión del útero, se trata adecuadamente elevando las extremidades inferiores y utilizando medias de descanso; en este caso el uso de diuréticos para disminuir el volumen intravascular es inaceptable e innecesario.

Durante un embarazo normal hay hipervolemia que no es dañina para el feto ni para la madre (en ausencia de enfermedad cardiovascular), sin embargo está asociada con edema, incluyendo edema generalizado, en la mayoría de las mujeres embarazadas. Si este edema produce malestar, por lo general estar en reposo por más tiempo traerá alivio. En raras ocasiones, este edema puede provocar malestar extremo que no se alivia con el reposo. En estos casos, un período corto de diuréticos puede proveer alivio v puede ser apropiado.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción: la espironolactona es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, que actúa principalmente mediante la unión competitiva de los receptores en el sitio de intercambio sodio y potasio que depende de la aldosterona en el túbulo renal contorneado distal. La espironoloactona produce un aumento de las cantidades de sodio y agua que deben eliminarse, mientras que retiene el potasio. Por este mecanismo, la espironolactona actúa como diurético v como medicamento antihipertensivo. Puede ser administrado sólo o junto con otros agentes diuréticos de acción más proximal en el túbulo renal. Presenta una acción prolongada y gradual.

x S.A.I.C.E. hoer Techyla / MP. 15571 APODERADA

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 2 de 11



Actividad antagonista de la aldosterona: tanto en el hiperaldosteronismo primario como en el secundario se encuentran presentes niveles incrementados del mineralocorticoide aldosterona. Los estados edematosos en los cuales se encuentra implicado el aldosteronismo secundario incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Al competir con la aldosterona por los receptores del lugar, la espironolactona provee un tratamiento efectivo para el edema y la ascitis en estas condiciones. La espironolactona contrarresta el aldosteronismo secundario inducido por la depleción de volumen y la pérdida asociada de sodio producida por el tratamiento diurético activo.

La espironolactona es efectiva disminuyendo las presiones sistólica y diastólica en pacientes con hiperaldosteronismo primario. También es efectivo en la mayoría de los casos de hipertensión esencial, a pesar de que la secreción de aldosterona puede estar dentro de los límites normales en la hipertensión esencial benigna.

A través de su acción antagonista de los efectos de la aldosterona, la espironolactona inhibe el intercambio de sodio por potasio en el túbulo renal distal y ayuda a prevenir la pérdida de potasio.

No se ha demostrado que la espironolactona eleve el ácido úrico sérico, desencadene un ataque de gota o altere el metabolismo de los hidratos de carbono.

Farmacocinética

Absorción

La espironolactona se absorbe bien por vía oral.

La acción renal de una dosis única de espironolactona alcanza su pico después de 7 horas, y la actividad persiste por al menos 24 horas.

La comida incrementa la biodisponibilidad de la espironolactona no metabolizada en casi un 100%.

Distribución

Tanto la espironolactona como sus metabolitos se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en más de un 90%.

Metabolismo

Se metaboliza principalmente en sus metabolitos activos: metabolitos conteniendo azufre (80%) y parcialmente canrenona (20%). A pesar que la vida media plasmática de la espironolactona es corta (1,3 horas), la vida media de los metabolitos activos es más prolongada (varían desde 2,8 a 11,2 horas).

Eliminación

La eliminación de los metabolitos se realiza en primer lugar a través de la orina y en segundo lugar a través de la excreción biliar en la materia fecal.

Luego de la administración de 100 mg de espironolactona por día durante 15 días en voluntarios sanos sin ayuno, el tiempo de concentración plasmática máxima $(t_{máx})$, la concentración plasmática máxima $(C_{máx})$, y la vida media de eliminación $(t_{1/2})$ para la espironolactona es de 2,6 horas, 80 ng/ml, y aproximadamente 1,4 horas, respectivamente. En el caso de la 7-alfa-(tiometil) espironolactona y los metabolitos de la canrenona, el $t_{máx}$ fue de 3,2 horas y 4,3 horas, la $C_{máx}$ fue de 391 ng/ml y 181 ng/ml, y la $t_{1/2}$ fue 13,8 horas y 16,5 horas, respectivamente.

Estudios clínicos

En un estudio randomizado, doble ciego y multinacional, en pacientes con fracción de eyección ≤ 35%, antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase IV según la NYHA (siglas en inglés

ectora Técnica / MP. 15571 APODERADA

Larrague

a Victoria

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 3 de 11



PHOENIX

correspondientes a New York Heart Association) dentro de los 6 meses previos al estudio e insuficiencia cardíaca de clase III-IV al momento de la randomización, de 24 meses de duración se observó que la espironolactona redujo el riesgo de muerte en un 30% en comparación con el placebo. También redujo el riesgo de muerte cardíaca, principalmente muerte súbita y luego por muerte por insuficiencia cardíaca progresiva en un 31% en comparación con el placebo. La espironolactona también redujo el riesgo de hospitalización por causas cardíacas (definidas como empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, angina, arritmia ventricular o infarto de miocardio) en un 30%. Los cambios en la clase de la NYHA fueron más favorables con la espironolactona.

Posología y modo de administración

Hiperaldosteronismo primario: NORMITAL puede ser usado como medida diagnóstica inicial para proveer evidencias presuntivas de hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes están sometidos a una dieta normal.

Prueba prolongada: se administra una dosis diaria de 400 mg de NORMITAL durante 3 ó 4 semanas. La corrección de la hipocalemia y de la hipertensión proporciona evidencias presuntivas para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

Prueba corta: se administra una dosis diaria de 400 mg de NORMITAL durante 4 días. Si el potasio sérico se eleva durante la administración de NORMITAL pero decrece cuando se suspende el mismo debe considerarse el diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

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

Edema en adultos (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática o síndrome nefrótico): Se recomienda una dosis diaria inicial de 100 mg de NORMITAL administrada en dosis únicas o fraccionadas, que pueden variar de 25 a 200 mg diarios. Cuando se utiliza solamente como diurético, NORMITAL 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 o al nivel de mantenimiento, administrándola en dosis diarias simples o divididas. Si luego de cinco días no se observa una adecuada respuesta diurética al NORMITAL, puede sumarse al tratamiento otro diurético que actúe de forma más próxima al túbulo renal. Debido al efecto aditivo del NORMITAL al administrarse junto con dichos diuréticos, el aumento de la diuresis comienza generalmente el primer día de tratamiento combinado. Este tratamiento se indica cuando es necesaria una diuresis más rápida. No debe modificarse la dosis de NORMITAL cuando se agrega otro diurético al tratamiento.

Insuficiencia cardíaca congestiva con edema: en el manejo del edema se recomienda administrar una dosis inicial de 100 mg por día de espironolactona ya sea en una dosis única o dividida, pudiendo variar la dosis desde 25 a 200 mg diarios. La dosis de mantenimiento debe determinarse de manera individual.

Insuficiencia cardiaca severa (NYHA clase III – IV): se lo utiliza en combinación con el tratamiento estándar para incrementar la sobrevida y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento debe iniciarse con una dosis de espironolactona de 25 mg una vez al día, si el potasio plasmático es \leq 5 mEq/l y la creatinemia es \leq 2,5 mg/dl.

D

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Arctoria Harague

Co-Directora Tecnica (MP. 15571

APODERADA

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 4 de 11



Los pacientes que toleren una dosis de 25 mg una vez al día se les podrá aumentar la dosis a 50 mg/día, según indicación clínica.

Los pacientes que no toleren una dosis de 25 mg una vez por día, se les podrá reducir la dosis a 25 mg día por medio.

Cirrosis hepática con ascitis y edema

Si el coeficiente sodio/potasio urinario es mayor a 1,0, 100 mg por día. Si el coeficiente es menor a 1,0, 200-400 mg por día. La dosis de mantenimiento deberá determinarse individualmente.

Ascitis maligna

La dosis inicial habitual es de 100-200 mg por día. En casos graves, la dosis podrá incrementarse de manera gradual hasta 400 mg por día. Cuando el edema es controlado, la dosis de mantenimiento deberá determinarse individualmente.

Síndrome Nefrótico

La dosis habitual es de 100-200 mg por día. La espironolactona no ha demostrado ser un antiinflamatorio ni afectar el proceso patológico básico. Su uso solo se aconseja en caso de que los glucocorticoides por si mismos no fueran lo suficientemente efectivos.

Hipertensión esencial: para adultos se recomienda una dosis inicial diaria de 50 a 100 mg administrada en dosis únicas o fraccionadas. También se puede administrar NORMITAL con otros diuréticos de acción más proximal en el túbulo renal u otros agentes antihipertensivos. El tratamiento con NORMITAL debe continuarse por al menos 2 semanas o más, ya que la respuesta máxima podría no ocurrir antes de ese tiempo. La dosis deberá ajustarse subsiguientemente de acuerdo con la respuesta del paciente.

Hipocalemia: una dosis de NORMITAL de 25 a 100 mg diarios es útil para el tratamiento de la hipocalemia inducida por diuréticos cuando los suplementos de potasio por vía oral u otros regímenes ahorradores de potasio se consideren inapropiados.

Insuficiencia cardíaca grave (Clase III-IV de la NYHA): el tratamiento debe iniciarse con NORMITAL 25 mg una vez por día si el potasio sérico del paciente es ≤ 5,0 mEq/l y su creatinina sérica es ≤ 2,5 mg/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 no toleran la dosis de 25 mg una vez por día, se les podrá reducir la dosis a 25 mg día por medio. (Ver Advertencias, Hipercalemia en pacientes con insuficiencia card/aca severa para informarse sobre el monitoreo del potasio sérico y de la creatinina sérica).

Ancianos

Se recomienda que el tratamiento se inicie con la dosis más baja y se aumente según lo requerido para alcanzar los máximos beneficios. Se recomienda tener precaución en caso de deterioro renal y hepático grave, el cual puede alterar el metabolismo y excreción de la droga.

Niños

La dosis diaria inicial debe suministrar 3 mg de espironolactona por kilo de peso corporal en dosis fraccionadas. La dosis deberá ajustarse en base a la respuesta y tolerancia. Si fuera necesario, puede prepararse una suspensión triturando los comprimidos de NORMITAL.

S.

APODERADA

Alexa / Intoria la rague

On-Oirectora Técnica / MP, 15571

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 5 de 11

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la espironolactona o a alguno de sus componentes.

La espironolactona está contraindicada en pacientes con anuria, insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función excretoria renal, hipercalemia y enfermedad de Addison.

La espironolactona no debe administrarse concurrentemente con otros diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio no deben administrarse rutinariamente con espironolactona debido a que puede inducir a la hipercalemia.

Advertencias

Suplementos de potasio: el tratamiento con espironolactona no se debe acompañar habitualmente con suplementos de potasio, ya sea en la forma de medicamentos o como una dieta rica en potasio. La ingesta excesiva de potasio puede causar hipercalemia en pacientes que reciben espironolactona (ver *Precauciones, General*). La espironolactona no debe administrarse de manera concurrente con otros diuréticos ahorradores de potasio. La espironolactona estuvo asociada con una hipercalemia severa al ser utilizada con inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o indometacina, aún en presencia de un diurético. Se deberá tener precaución cuando se administre espironolactona de manera concomitante con estas drogas.

Hipercalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca severa: la hipercalemia puede ser fatal. Es muy importante controlar y tratar el potasio sérico en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa que reciben espironolactona. Evitar el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio. Evitar el uso de suplementos orales de potasio en pacientes con un nivel de potasio sérico > 3,5 mEq/l. Se recomienda controlar el potasio y la creatinina una semana después del inicio o aumento de la dosis de la espironolactona, mensualmente durante los primeros 3 meses, en forma trimestral durante un año y luego cada 6 meses. Se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento ante un nivel de potasio sérico > 5 mEq/l o de creatinina sérica > 4 mg/dl.

La espironolactona debe usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática, dado que las alteraciones leves del equilibrio de líquidos y electrolitos podrían precipitar un coma hepático.

El litio generalmente no debe ser administrado junto con diuréticos (ver *Precauciones, Interacciones medicamentosas*).

Precauciones

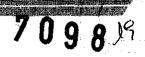
General: todos los pacientes que reciben tratamiento diurético deben ser controlados para detectar el desequilibrio de líquidos o electrolitos, por ejemplo hipomagnesemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipercalemia.

Las determinaciones de electrolitos séricos y urinarios cobran mayor importancia cuando el paciente sufre vómitos en exceso o recibe líquidos por vla parenteral. Los signos o síntomas de advertencia de un desequilibrio de electrolitos y líquidos, independientemente de la causa, incluyen: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales, tales como náuseas o vómitos. Puede presentarse hipercalemia en pacientes con deterioro de la función renal o una ingesta excesiva de potasio, y esto puede causar irregularidades cardíacas que podrían resultar fatales. Por lo tanto, no se debe administrar comúnmente suplementos de potasio con espironolactona.

D

Laboratori & Phoenix & A.I.C Miant Votoria Larrague Co-Director Técnica / MP. 15571

PODERADA



PHOENIX

La administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio e inhibidores de la ECA o antiinflamatorios no esteroides (AINEs), tales como la indometacina, se han asociado con hipercalemia grave.

Si se sospecha la aparición de hipercalemia (algunos signos de advertencia son la parestesia, debilidad muscular, fatiga, parálisis fláccida de las extremidades, bradicardia y shock), debe realizarse un electrocardiograma (ECG). Sin embargo, es importante controlar los niveles séricos de potasio debido a que una leve hipercalemia podría no estar asociada a cambios en el ECG.

Si se presenta hipercalemia, debe discontinuarse la administración de espironolactona inmediatamente y si es necesario tomar las medidas para reducir el potasio sérico a normal. En caso de hipercalemia severa, la situación clínica dictamina los procedimientos a seguir. Estos incluyen la administración intravenosa de solución de cloruro de calcio, solución de bicarbonato de sodio y/o la administración oral o parenteral de glucosa con una preparación de insulina de rápida acción. Estas son medidas temporarias que se repetirán según se requiera. Se pueden administrar resinas de intercambio catiónico tales como sulfonato sódico de poliestireno de manera oral o rectal. La hipercalemia persistente puede requerir diálisis.

Se ha informado la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica reversible, habitualmente asociada con hipercalemía, en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, aún en presencia de función renal normal.

Se puede desarrollar o agravar hiponatremia dilucional, manifestada por sequedad bucal, sed, letargo, somnolencia y confirmada por los bajos niveles séricos de sodio, especialmente cuando se administra espironolactona en combinación con otros diuréticos. También se puede presentar hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en un clima caluroso; el tratamiento adecuado es la restricción de agua y no administrar sodio, excepto en casos raros donde la hiponatremia constituye una amenaza para la vida.

El tratamiento con espironolactona puede causar una elevación transitoria del nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés), especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente. La espironolactona puede causar acidosis leve.

Los médicos deben advertir que puede desarrollarse ginecomastía en asociación con el uso de espironolactona. La aparición de ginecomastía parece estar relacionado tanto con el nivel de dosis como con la duración del tratamiento y generalmente es reversible cuando se discontinúa la espironolactona. En casos raros, algunos agrandamientos mamarios pueden persistir cuando se discontinúa la espironolactona.

Los pacientes que reciben espironolactona deben ser informados para evitar los suplementos de potasio y las comidas con altos niveles de potasio, incluyendo los sustitutos de la sal.

Pruebas de laboratorio: se debe realizar una determinación periódica del nivel de electrolitos séricos para detectar un posible desequilibrio electrolítico, en intervalos adecuados y en particular en los pacientes de edad avanzada o con deterioro significativo de la función renal o hepática.

Interacciones medicamentosas

· 中国中国的国际中国的中国中国的国际中国的国际的

Inhibidores de la ECA: la administración concomitante de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio ha estado asociada con hipercalemia severa.

Antihipertensivos: la espironolactona potencia el efecto de los antihipertensivos y puede ser necesaria una disminución de la dosis cuando se incorpora espironolactona al régimen de tratamiento y luego ajustarla según sea necesario. Debido a que los inhibidores de la ECA disminuyen la producción de aldosterona, no deben utilizarse rutinariamente con espironolactona, especialmente en pacientes con un marcado deterioro renal.

Ø/

Appropriate No. 1, 15571

Mar a Victoria Harrague

Cu-Directora Tecnical MP, 15571

NORMITAL - Proyecto de Prospeçto

Página 7 de 11



Alcohol, barbitúricos o estupefacientes: podría ocurrir una potenciación de la hipotensión ortostática. Corticoesteroides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés): podría intensificarse la pérdida de electrolitos, en particular hipocalemia.

Aminas presoras (por ejemplo, norepinefrina): la espironolactona reduce la respuesta vascular a la noradrenalina. Por lo tanto, se debe tener cuidado en el manejo de pacientes sometidos a anestesia local o general durante el tratamiento con la espironolactona.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina): podría aumentar la respuesta al relajante muscular.

Litio: en general, no debe administrarse litio con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal del litio y contribuyen a un riesgo alto de toxicidad por litio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y las tiazidas, debido a la inhibición de la síntesis intrarrenal de las prostaglandinas. La combinación de AINEs, tal como la indometacina, con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado con la aparición de hipercalemia severa. Por lo tanto, cuando se utiliza espironolactona concomitantemente con un AINE, debe controlarse minuciosamente al paciente para determinar si se logra el efecto diurético deseado.

Digoxina: la espironolactona ha demostrado aumentar la vida media de la digoxina. Esto puede producir aumento de los niveles séricos de digoxina y la subsiguiente toxicidad digitálica. Cuando se administra espironolactona puede ser necesario reducir las dosis de mantenimiento y del digitálico y el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para evitar una sobredosis o dosis subterapéuticas del digitálico.

Antipirina: la espironolactona intensifica el metabolismo de la misma.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Se han publicado varios informes de posibles interferencias de la espironolactona o sus metabolitos con el radioinmunoensayo de la digoxina. No se han establecido completamente ni el alcance ni la relevancia clínica potencial de esta interferencia (que podría ser específica para este ensayo).

En pruebas fluorimétricas, la espironolactona puede interferir con la estimación de compuestos con características fluorescentes similares.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La espironolactona administrado por vía oral ha demostrado ser tumorigénica en estudios de administración en la dieta a ratas; su efecto proliferativo se manifestó en órganos endocrinos 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 un estudio de 24 meses de duración, a la misma cepa de ratas se le administraron dosis de aproximadamente 10, 30, 100 y 150 mg de espironolactona/kg/día, y el rango de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos de los adenomas hepatocelulares y los tumores testiculares de células intersticiales 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 pero no relacionado con la dosis de los pólipos estromales benignos del endometrio uterino.

Se observó una incidencia relacionada con la dosis (más de 20 mg/kg/día) de leucemia mielocítica en ratas a las que se alimento con dosis diarias de canreonato de potasio (un compuesto químicamente similar a la espironolactona cuyo metabolito primario, la canrenona, también es uno

> Pho arrague ctora Tecnica / MP, 15571 APODERADA

éboratori*o*

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 8 de 11



de los productos principales de la espironolactona para los seres humanos) durante un período de un año. En estudios en ratas de dos años de duración la administración oral de canreonato de potasio estuvo asociada con la ocurrencia de leucemia mielocítica y tumores hepáticos, tiroideos, testiculares y mamarios.

La espironolactona y el canreonato de potasio no produjeron efectos mutagénicos significativos en bacterias u hongos. Sin activación metabólica, tanto la espironolactona como el canreonato 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 canreonato 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.

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 estral, 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 folículo 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 vla intraperitoneal a ratones hembra durante un período de dos semanas 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 período de latencia previo al apareamiento.

Efectos teratogénicos

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 recomendada 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 antiandrogénica 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 endocrina, que persistieron durante la adultez.

(B)

i.aboratorios Phoenix S.A.I.C. kaya Victoria Larrague Co-Directora Tecnical MP, 15571 APODERADA

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 9 de 11



Embarazo

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados de espironolactona en mujeres embarazadas. La espironolactona o sus metabolitos pueden cruzar la barrera placentaria. La espironolactona tiene efectos endocrinos conocidos en animales, que incluyen efectos progestacionales y antiandrogénicos. El efecto antiandrogénico puede provocar un efecto colateral estrogénico aparente en humanos, tal como la ginecomastia. Por lo tanto, antes del uso de espironolactona en mujeres embarazadas debe considerarse el beneficio esperado contra los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

La canrenona, metabolito principal (y activo) de la espironolactona aparece en la leche materna. Debido a que la espironolactona ha demostrado ser tumorigénico en ratas, se debe tomar la decisión de discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre. Si se considera esencial el uso de la droga deberá instituirse un método alternativo para la alimentación del lactante.

Uso en pediatría

No se estableció la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Efectos en la capacidad de conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes han manifestado somnolencia y mareo. Se recomienda tomar precauciones al manejar o cuando se opere algún tipo de maquinaria hasta que se haya determinado la respuesta al tratamiento inicial.

Reacciones adversas

Se han informado las siguientes reacciones:

Digestivas: desequilibrio gastrointestinal, sangrado gástrico, úlcera, gastritis, diarrea y calambres, náuseas, vómito.

Endocrinas: ginecomastia, dolor en las mamas, neoplasia benigna de mama, incapacidad para lograr o mantener una erección, menstruaciones irregulares o amenorrea, sangrado postmenopáusico. Se han informado casos de carcinoma mamario en pacientes que tomaron espironolactona pero no se ha establecido una relación causa/efecto.

Hematológicas: leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis.

Hipersensibilidad: fiebre, urticaria, erupciones cutáneas maculopapulosas o eritematosas, reacciones anafilácticas, vasculitis.

Metabólicas: desequilibrio electrolítico, hipercalemia.

Sistema nervioso/psiquiátricas: confusión mental, ataxia, cefalea, somnolencia, letargo, mareos, cambios en la libido.

Hepatobiliares: se informaron muy pocos casos de toxicidad colestática/hepatocelular combinadas, con un caso fatal, con la administración de espironolactona. Función hepática anormal.

Renales: disfunción renal (incluyendo insuficiencia renal).

Piel y tejido subcutáneo: hipertricosis, prurito, erupción cutánea, urticaria y de manera aislada Síndrome de Stevens Johnson.

Sistema musculoesquelético: calambres en las piernas.

<u>Sobredosificación</u>

La DL₅₀ oral de espironolactona es superior a los 1000 mg/kg en ratones, ratas y conejos.

W

Pagenix S.A.I.C.F.

The Victoria Farrague

Co-Directora Victoria I MP. 15571

NORMITAL - Proyecto de Prospecto

Página 10 de 11

92



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, hipercalemia o coma hepático en pacientes con trastornos hepáticos graves, pero es improbable que ocurran a causa de una sobredosis aguda. Puede presentarse hipercalemia, en particular en pacientes con deterioro de la función renal manifestándose como síntomas de hipercalemia tales como parestesia, debilidad, parálisis fláccida, o espasmo muscular, y será difícil distinguirlos clínicamente de la hipercalemia.

Los cambios electrocardiográficos son los signos específicos más tempranos del desequilibrio del potasio.

Tratamiento: inducción del vómito o evacuación del estómago por lavado. No existe antidoto específico. El tratamiento debe ser complementario para mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales.

Los pacientes con deterioro de la función renal también podrían desarrollar hipercalemia inducida por la espironolactona. En estos casos, la espironolactona debe discontinuarse inmediatamente. En caso de hipercalemia severa, la situación clínica dictamina los procedimientos a seguir. Estos incluyen la administración intravenosa de solución de cloruro de calcio, solución de bicarbonato de sodio y/o la administración parenteral de glucosa con una preparación de insulina de rápida acción. Estas medidas son temporales y deben repetirse cuando sean necesarias. Se podrán administrar resinas de intercambio catiónico tales como el sulfonato sódico de poliestireno por vía oral o rectal. En caso de hipercalemia persistente, es posible que sea necesario realizar diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30 °C.

Profit Particles Committee of the Commit

Presentación

Se presenta en envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 50.497.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/....... – Disp. N°.......

eratorio

6

Maria Mictoria Varrague Co-Directora Técnica/ MP, 15571