



ALDACTONE[®]
(Espironolactona)
Tabletas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ALDACTONE A 25 mg Tabletas
ALDACTONE 100 100 mg Tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de ALDACTONE A 25 mg Tabletas contiene: 25 mg de espironolactona.

Cada tableta de ALDACTONE 100 100 mg Tabletas contiene: 100 mg de espironolactona.

Excipiente(s)

Para conocer una lista completa de los excipientes, consulte la sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

5. INDICACIONES Y USO

5.1 Insuficiencia Cardíaca

ALDACTONE está indicado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca de Clase III-IV de NYHA y fracción de eyección reducida para aumentar la supervivencia, controlar el edema y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Generalmente, ALDACTONE se administra junto con otras terapias de insuficiencia cardíaca.

5.2 Hipertensión

ALDACTONE está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial en pacientes que no están adecuadamente controlados con otros agentes. La disminución de la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, especialmente apoplejías e infartos de miocardio. Estos beneficios se han observado 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 terapéutico general de riesgos cardiovasculares, entre ellos, según corresponda, el control de lípidos, el manejo terapéutico de la diabetes, el tratamiento antitrombótico, el cese del tabaquismo, el ejercicio y el consumo limitado de sodio. Muchos pacientes necesitarán más de un medicamento para lograr los objetivos de la presión arterial. Si desea obtener una orientación específica en cuanto a los objetivos y el manejo terapéutico, consulte los lineamientos publicados, tales como los del Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JCN) del Programa Educativo Nacional sobre la Hipertensión Arterial (National High Blood Pressure Education Program).

Se ha observado que una gran cantidad de medicamentos antihipertensivos, de varias clases farmacológicas y con distintos mecanismos de acción, reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular en ensayos controlados aleatorizados, por lo que se puede concluir que la disminución de la presión arterial, y no otra propiedad farmacológica de los medicamentos, es ampliamente responsable de estos beneficios. El beneficio más importante y

más consistente en los resultados cardiovasculares ha sido la disminución del riesgo de apoplejía, aunque también se han observado con frecuencia disminuciones de la mortalidad cardiovascular y por infarto de miocardio.

La presión sistólica o diastólica elevada causa un alto riesgo cardiovascular y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor en casos de hipertensión arterial, de modo que incluso las disminuciones más modestas de la hipertensión severa pueden brindar un beneficio considerable. La reducción del riesgo relativo a partir de la disminución de la presión arterial es similar entre las poblaciones con distinto riesgo absoluto, por lo que el beneficio absoluto es mayor en pacientes con un riesgo elevado independientemente de su hipertensión (p. ej., pacientes con diabetes o hiperlipidemia) y se esperara que dichos pacientes se beneficien de un tratamiento más agresivo para alcanzar una presión arterial objetivo más baja.

Algunos medicamentos antihipertensivos producen efectos menores sobre la presión arterial (como monoterapia) en pacientes de raza negra, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen indicaciones y efectos aprobados adicionales (p. ej., en la angina, la insuficiencia cardiaca o la enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden orientar la selección de un tratamiento.

5.3 Edema asociado con Cirrosis Hepática o Síndrome Nefrótico

ALDACTONE está indicado para el manejo terapéutico de edema en las siguientes situaciones:

- Cirrosis hepática cuando el edema no responde a la restricción de líquidos y sodio.
- Síndrome nefrótico cuando el tratamiento de la enfermedad subyacente, la restricción de la ingesta de líquidos y sodio y la administración de otros diuréticos producen una respuesta inadecuada.

Debido a que aumenta el potasio sérico, ALDACTONE puede ser útil para tratar el edema cuando la administración de otros diuréticos ha causado hipocalcemia.

5.4 Hiperaldosteronismo Primario

ALDACTONE está indicado en las siguientes situaciones:

- Tratamiento preoperatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Terapia de mantenimiento a largo plazo para pacientes con adenomas suprarrenales discretos productores de aldosterona que no son candidatos para cirugía.
- Terapia de mantenimiento a largo plazo para pacientes con hiperplasia suprarrenal micro o macronodular bilateral (hiperaldoesteronismo idiopático).

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Consideraciones Generales

ALDACTONE se puede tomar con o sin alimentos, pero debe administrarse de manera consistente con respecto a los alimentos [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

6.2 Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

En pacientes con potasio sérico $\leq 5,0$ mEq/L y eGFR >50 mL/min/1,73 m², inicie el tratamiento con 25 mg una vez al día. Los pacientes que toleran 25 mg una vez al día pueden aumentar su dosis a 50 mg una vez al día según la instrucción clínica. Los pacientes que desarrollan hipercalemia con 25 mg una vez al día pueden reducir su dosis a 25 mg cada dos días [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*]. En pacientes con una eGFR entre 30 mL/min/1,73 m² y 50 mL/min/1,73 m², considere iniciar el tratamiento con 25 mg cada dos días debido al riesgo de hipercalemia [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

6.3 Tratamiento de la Hipertensión Esencial

La dosis diaria inicial recomendada es de 25 mg a 100 mg de ALDACTONE administrada en dosis únicas o divididas. La dosis se puede ajustar en intervalos de dos semanas. Las dosis superiores a 100 mg/día no suelen proporcionar reducciones adicionales en la presión arterial.

6.4 Tratamiento del Edema

En pacientes con cirrosis, inicie la terapia en un entorno hospitalario y ajuste lentamente la dosis [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*]. La dosis diaria inicial recomendada es de 100 mg de ALDACTONE administrada en dosis únicas o divididas, pero puede variar de 25 mg a 200 mg diarios. Cuando se administra como el único agente para la diuresis, administre durante al menos cinco días antes de aumentar la dosis para obtener el efecto deseado.

6.5 Tratamiento del Hiperaldosteronismo Primario

Administre ALDACTONE en dosis de 100 mg a 400 mg al día en preparación para la cirugía. Para los pacientes que se consideran inadecuados para la cirugía, ALDACTONE puede usarse como terapia de mantenimiento a largo plazo con la dosis efectiva más baja determinada para el paciente individual.

7. CONTRAINDICACIONES

ALDACTONE está contraindicado en pacientes con lo siguiente:

- Hipercalemia
- Enfermedad de Addison
- Administración concomitante de eplerenona

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Hipercalemia

ALDACTONE puede causar hipercalemia. Este riesgo se ve incrementado por la insuficiencia renal o la administración concomitante de suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio o medicamentos que aumentan el potasio, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de receptor de angiotensina [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Monitoree el potasio sérico en el plazo de 1 semana desde la iniciación o ajuste de dosis de ALDACTONE y regularmente a partir de entonces. Es posible que se necesite un monitoreo más frecuente cuando se administre ALDACTONE con otros medicamentos que causan hipercalemia o en pacientes con insuficiencia renal.

Si se produce hipercalemia, disminuya la dosis o interrumpa el tratamiento con ALDACTONE y trate la hipercalemia.

8.2 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 depleción de sal o aquellos que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de receptor de angiotensina II. El empeoramiento de la función renal también puede ocurrir con el consumo concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, cisplatino y AINEs). Monitoree el estado del volumen y la función renal periódicamente.

8.3 Anomalías Electrolíticas y Metabólicas

Además de causar hipercalemia, ALDACTONE puede causar hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, alcalosis hipoclorémica e hiperglucemia. Puede ocurrir hiperuricemia asintomática y, rara vez se, precipita la gota. Controle periódicamente los electrolitos séricos, el ácido úrico y la glucosa en sangre.

8.4 Ginecomastia

ALDACTONE puede causar ginecomastia. En RALES, donde los pacientes con insuficiencia cardíaca se trataron con una dosis media de 26 mg de espironolactona una vez al día, aproximadamente el 9% de los sujetos de sexo masculino desarrolló ginecomastia. El riesgo de ginecomastia aumenta de manera dependiente de la dosis con un comienzo que varía ampliamente de 1 a 2 meses a más de un año. La ginecomastia suele ser reversible.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas de importancia clínica se describen en otra parte del documento:

- Hipercalemia [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*]
- Hipotensión y Empeoramiento de la Función Renal [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*]
- Anomalías Electrolíticas y Metabólicas [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*]
- Ginecomastia [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*]
- Deterioro de la función neurológica/coma en pacientes con deterioro hepático, cirrosis y ascitis [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*]

En ensayos clínicos o informes de poscomercialización, se identificaron las siguientes reacciones adversas asociadas a la administración de espironolactona. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Digestivas: sangrado gástrico, ulceración, gastritis, diarrea y calambres, náuseas, vómitos.

Reproductivas: disminución de la libido, incapacidad para lograr o mantener la erección, menstruaciones irregulares o amenorrea, sangrado posmenopáusico, mastalgia y dolor en los pezones.

Hematológicas: leucopenia (incluida agranulocitosis), trombocitopenia.

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

Metabolismo: hipercalcemia, alteraciones electrolíticas [*ver Advertencias y Precauciones (8.1, 8.3)*], hiponatremia, hipovolemia.

Musculoesqueléticas: calambres en las piernas.

Sistema nervioso/psiquiátricas: letargo, confusión mental, ataxia, mareos, dolor de cabeza, somnolencia.

Hepáticas/biliares: se han informado muy pocos casos de toxicidad mixta colestática/hepatocelular, con una fatalidad informada con la administración de espironolactona.

Renales: disfunción renal (incluida insuficiencia renal).

Piel: síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), alopecia, prurito.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Medicamentos y Suplementos que Aumentan el Potasio Sérico

La administración concomitante de ALDACTONE con suplementos de potasio o medicamentos que pueden aumentar el potasio puede provocar hipercalcemia severa. En general, interrumpa la administración de suplementos de potasio en pacientes con insuficiencia cardíaca que comienzan el tratamiento con ALDACTONE [*ver Advertencias y Precauciones (8.1) y Farmacología Clínica (13.3)*]. Verifique los niveles séricos de potasio cuando se modifique el tratamiento con inhibidores de la ECA o con bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) en pacientes que reciben ALDACTONE.

Los ejemplos de medicamentos que pueden aumentar el potasio incluyen los siguientes:

- inhibidores de la ECA
- bloqueadores de receptor de angiotensina
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- heparina y heparina de bajo peso molecular
- trimetoprima

10.2 Litio

Al igual que otros diuréticos, ALDACTONE reduce el aclaramiento renal de litio, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por litio. Controle los niveles de litio periódicamente cuando ALDACTONE se coadministre [*ver Farmacología Clínica (13.3)*].

10.3 Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos. Por lo tanto, cuando ALDACTONE se administre de forma concomitante con un AINE, realice un

monitoreo de cerca para determinar si se obtiene el efecto deseado del diurético [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

10.4 Digoxina

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

10.5 Colestiramina

Se ha informado acidosis metabólica hipercalémica en pacientes que recibieron ALDACTONE de forma simultánea con colestiramina.

10.6 Ácido Acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico puede reducir la eficacia de la espirolactona. Por lo tanto, cuando ALDACTONE se administra de forma concomitante con ácido acetilsalicílico, es posible que ALDACTONE deba ajustarse a una dosis de mantenimiento más alta y se debe observar de cerca al paciente para determinar si se obtiene el efecto deseado [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en estudios con animales, la espirolactona puede afectar la diferenciación sexual del macho durante la embriogénesis (ver *la sección Datos*). En estudios embriofetales en ratas se informa feminización de fetos machos y disfunción endocrina en hembras expuestas a espirolactona en el útero. Los datos disponibles limitados de informes de casos y series de casos publicados no demostraron una asociación de malformaciones mayores u otros resultados adversos del embarazo con espirolactona. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con insuficiencia cardíaca, cirrosis e hipertensión mal controlada durante el embarazo (ver *la sección Consideraciones Clínicas*). Debido al riesgo potencial para el feto masculino debido a las propiedades antiandrogénicas de la espirolactona y los datos en animales, evite el uso de espirolactona 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 presentar defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de presentar defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de presentar defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a 4% y de un 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Maternal y/o Embriofetal 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, lo que aumenta 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. Monitoree de cerca a las pacientes embarazadas para controlar la desestabilización de su insuficiencia cardíaca.

Las mujeres embarazadas con cirrosis sintomática por lo general tienen malos resultados, lo que incluye insuficiencia hepática, hemorragia varicosa, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y muerte materna. Los resultados son peores con las várices esofágicas coexistentes. Las mujeres embarazadas con cirrosis hepática deben recibir un monitoreo cuidadoso y un manejo terapéutico consecuente.

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

Datos

Datos sobre Animales

Se han realizado estudios de teratología con ALDACTONE en ratones y conejos con dosis de hasta 20 mg/kg/día. Sobre la base del área de superficie corporal, esta dosis en el ratón está sustancialmente por debajo de la dosis humana máxima recomendada y, en el conejo, se aproxima a la dosis humana máxima recomendada. No se observaron efectos teratogénicos u otros efectos embriotóxicos en ratones, pero la dosis de 20 mg/kg causó una mayor tasa de reabsorción y un menor número de fetos vivos en conejos. Debido a su actividad antiandrogénica y al requerimiento de testosterona para la morfogénesis masculina, ALDACTONE puede tener el potencial de afectar negativamente la diferenciación sexual del macho durante la embriogénesis. Cuando se administró a ratas en dosis de 200 mg/kg/día entre los días de gestación 13 y 21 (embriogénesis tardía y desarrollo fetal), se observó la feminización de los fetos masculinos. La descendencia expuesta durante el embarazo tardío a dosis de 50 mg/kg/día y 100 mg/kg/día de ALDACTONE exhibió cambios en el tracto reproductivo, lo que incluye disminuciones dependientes de la dosis en los pesos de la próstata ventral y la vesícula seminal en machos, ovarios y úteros que se agrandaron en hembras, y otras indicaciones de disfunción endocrina, que persistieron hasta la edad adulta. ALDACTONE tiene efectos endocrinos conocidos en animales, incluidos los efectos progestacionales y antiandrogénicos.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

Espironolactona no está presente en la leche materna; sin embargo, los datos limitados de una mujer lactante a los 17 días posparto informan la presencia del metabolito activo, canrenona, en la leche materna humana en cantidades bajas que se espera que sean clínicamente intrascendentes. En este caso, no se informaron efectos adversos para el lactante después de la exposición a corto plazo a espironolactona; sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo en un lactante amamantado. No existen datos sobre los efectos de 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 debido a la espironolactona o por la afección materna subyacente.

11.3 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

11.4 Uso Geriátrico

ALDACTONE se excreta por el riñón en gran medida, y el riesgo de presentar reacciones adversas relacionadas a este medicamento puede ser mayor en aquellos pacientes con deterioro en la función renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, monitoree su función renal.

11.5 Administración en Pacientes con Deterioro Renal

ALDACTONE se excreta por el riñón en gran medida, y el riesgo de presentar reacciones adversas que trae aparejado este medicamento puede ser mayor en aquellos pacientes con deterioro en la función renal. Los pacientes con deterioro renal tienen un riesgo alto de padecer hipercalcemia. Monitoree de cerca el potasio.

11.6 Administración en Pacientes con Deterioro Hepático

ALDACTONE puede causar alteraciones repentinas del equilibrio de líquidos y electrolitos que pueden precipitar el deterioro de la función neurológica, lo que empeora la encefalopatía hepática y el coma en pacientes con enfermedad hepática con cirrosis y ascitis. En estos pacientes, inicie el tratamiento con ALDACTONE en el hospital [ver *Dosis y Administración (6.4)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

El aclaramiento de espironolactona y sus metabolitos se reduce en pacientes con cirrosis. En pacientes con cirrosis, comience con la dosis inicial más baja y ajústela lentamente [ver *Dosis y Administración (6.4)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

12. SOBREDOSIS

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

La sobredosis aguda de ALDACTONE puede manifestarse como somnolencia, confusión mental, erupción maculopapular o eritematosa, náuseas, vómitos, mareos o diarrea. En raras ocasiones, pueden ocurrir casos de hiponatremia, hipercalcemia o coma hepático en pacientes con enfermedad hepática severa, pero estos son poco probables debido a una sobredosis aguda. Puede ocurrir hipercalcemia, especialmente en pacientes con insuficiencia

renal.

Tratamiento: induzca el vómito o evacue el estómago mediante lavado. No existe un antídoto específico. El tratamiento es de apoyo para mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales. Los pacientes con disfunción renal pueden desarrollar hipercalemia. En tales casos, interrumpa el tratamiento con ALDACTONE.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

La espironolactona y sus metabolitos activos son antagonistas farmacológicos específicos de la aldosterona, que actúan principalmente mediante la unión competitiva de los receptores al sitio de intercambio de sodio-potasio dependiente de aldosterona en el túbulo renal contorneado distal. La espironolactona hace que se excreten mayores cantidades de sodio y agua, mientras que se retiene el potasio. Mediante este mecanismo, la espironolactona actúa como diurético y como medicamento antihipertensivo. Se puede administrar solo o con otros agentes diuréticos que actúan más proximalmente en el túbulo renal.

13.2 Farmacodinamia

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

13.3 Farmacocinética

Absorción

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 espironolactona (medida por ABC) en aproximadamente un 95,4%. Los pacientes deben establecer un patrón de rutina para tomar ALDACTONE con respecto a las comidas [ver *Dosis y Administración (6.1)*].

Distribución

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

Eliminación

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

Metabolismo: 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 (p. ej., canrenona) y aquellos en los que se retiene el azufre (p. ej., TMS y HTMS). En humanos, las potencias de TMS y 7- α -tiospirolactona para revertir los efectos del mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, en la composición de electrolitos urinarios fueron aproximadamente un tercio en relación con 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 en primer lugar en la orina y en segundo lugar en la bilis.

Poblaciones Específicas

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

Pacientes con Deterioro Hepático: se ha informado que la vida media terminal de espironolactona aumenta en pacientes con ascitis cirrótica [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Estudios de Interacción Medicamentosa:

Medicamentos y Suplementos que Aumentan el Potasio Sérico: la administración concomitante de ALDACTONE con suplementos de potasio, sustitutos de sal que contengan potasio, una dieta rica en potasio o medicamentos que puedan aumentar el potasio, incluidos inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), heparina y heparina de bajo peso molecular puede provocar hipercalemia severa [ver *Advertencias y Precauciones (8.1) e Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Litio: ALDACTONE reduce el aclaramiento renal de litio, lo que induce un alto riesgo de toxicidad por litio [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

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 tiazídicos [ver *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

Ácido Acetilsalicílico: una dosis única de 600 mg de ácido acetilsalicílico inhibió el efecto natriurético de espironolactona, el cual se planteó que fue debido a la inhibición de la secreción tubular de canrenoato, lo que causó una disminución de la eficacia de espironolactona [ver *Interacciones Medicamentosas (10.6)*].

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

ALDACTONE administrado por vía oral ha demostrado ser un tumorigeno en estudios de administración de alimentos realizados en ratas, con sus efectos proliferativos manifestados en los órganos endocrinos y el hígado. En un estudio de 18 meses que usó dosis de aproximadamente 50, 150 y 500 mg/kg/día, se observaron aumentos de importancia estadística en los adenomas benignos de la tiroides y los testículos y, en ratas macho, un aumento relacionado con la dosis en los cambios proliferativos en el hígado (lo que incluye hepatocitomegalia y nódulos hiperplásicos). En un estudio de 24 meses en el cual la misma cepa de ratas recibió dosis de aproximadamente 10, 30, 100 y 150 mg de ALDACTONE/kg/día, el rango de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos en adenomas hepatocelulares y tumores de células intersticiales del testículo en machos y aumentos significativos en adenomas y carcinomas de células foliculares de tiroides en ambos sexos. También se observó un aumento de importancia estadística, pero no relacionado con la dosis, en los pólipos endometriales estromales uterinos benignos en las hembras. No se observaron tumores aumentados con dosis de 100 mg/kg/día. Esta dosis representa aproximadamente 5 veces la dosis diaria recomendada en humanos de 200 mg/día, basado en el área de superficie corporal.

Mutagénesis

Ni ALDACTONE ni el canrenoato de potasio produjeron efectos mutagénicos en las pruebas con bacterias o levaduras. En ausencia de activación metabólica, ni ALDACTONE ni canrenoato de potasio han demostrado ser mutagénicos en pruebas de mamíferos *in vitro*. En presencia de activación metabólica, se ha informado que ALDACTONE es negativo en algunas pruebas de mutagenicidad en mamíferos *in vitro* y no concluyente (pero ligeramente positivo) para mutagenicidad en otras pruebas de mamíferos *in vitro*. En presencia de activación metabólica, se ha informado que el canrenoato de potasio da positivo por mutagenicidad en algunas pruebas de mamíferos *in vitro*, no concluyente en otras y negativo en otras.

Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de reproducción de tres camadas en el que ratas hembras recibieron dosis dietéticas de 15 mg y 50 mg de ALDACTONE/kg/día, no hubo efectos sobre el apareamiento y la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en la incidencia de crías muertas con dosis de 50 mg/kg/día. Cuando se inyectó en ratas hembras (100 mg/kg/día durante 7 días, intraperitoneal), se determinó que ALDACTONE aumentaba la duración del ciclo estral al prolongar el diestro durante el tratamiento e inducir un diestro constante durante un periodo de observación de dos semanas después del tratamiento. Estos efectos se asociaron con el desarrollo retardado del folículo ovárico y una reducción en los niveles de estrógeno circulante, lo que se esperaría que perjudicara el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad.

ALDACTONE (100 mg/kg/día), administrado de manera intraperitoneal a ratas hembra durante un periodo de cohabitación de dos semanas con machos no tratados, disminuyó el número de ratas apareadas que concibieron (el efecto demuestra ser causado por una inhibición de la ovulación) y disminuyó el número de embriones implantados en las que quedaron preñadas (el efecto demuestra ser causado por una inhibición de la implantación) y, en dosis de 200 mg/kg, también aumentó el periodo de latencia al apareamiento.

15. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

15.1 Lista de excipientes

ALDACTONE A 25 mg Tabletas:

Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Dióxido de sílice coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Sabor a menta 25999, Laca color amarillo n.º 6 (C.I. 15985) y laca color azul n.º 1 (C.I. 42090).

ALDACTONE 100 100 mg Tabletas:

Lactosa monohidrato, Croscarmelosa de sodio, Celulosa microcristalina, Dióxido de sílice coloidal, Estearato de magnesio, Sabor a menta 25999 y Amarillo n.º 10 (C.I. 47005).

15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

15.3 Tiempo de vida útil

No exceda las fechas de vencimiento indicadas en el empaque.

15.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene a una temperatura inferior a 30 °C y en un lugar seco. Protéjalo de la luz.

15.5 Naturaleza y contenidos del envase

ALDACTONE A, 25 mg Tabletas

Caja de cartón en blíster/PVC incoloro/Aluminio plateado × 30 tabletas

ALDACTONE 100, 100 mg Tabletas

Caja de cartón en blíster/PVC incoloro/Aluminio plateado × 30 tabletas

15.6 Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

No hay requerimientos específicos.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0231-13.0_10Abr2018_v1