

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aldactone 25 mg comprimidos
Aldactone 100 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aldactone 25 mg comprimidos
Cada comprimido contém 25 mg de espironolactona.

Aldactone 100 mg comprimidos
Cada comprimido contém 100 mg de espironolactona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aldactone está indicado nas seguintes situações:

- Insuficiência cardíaca congestiva (isolada ou em combinação com a terapêutica padrão), incluindo insuficiência cardíaca grave (New York Heart Association [NYHA] classe III-IV) para aumentar a sobrevivência e diminuir o risco de hospitalização quando utilizado concomitantemente com a terapêutica padrão.
- Cirrose hepática com ascite e edema.
- Síndrome nefrótica.
- Diagnóstico e tratamento pré-operatório de curta duração do aldosteronismo primário.
- Hipertensão essencial, habitualmente em combinação com outros fármacos ou em doentes que não podem ser tratados adequadamente com outros anti-hipertensores.

As crianças devem apenas ser tratadas sob vigilância de um especialista pediátrico. Os dados pediátricos disponíveis são limitados (ver secções 5.1 e 5.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Aldactone é de um comprimido uma vez por dia à refeição.

Hipertensão essencial

A dose habitual para adultos é 50 mg/dia a 100 mg/dia, podendo ser aumentada gradualmente para casos mais graves, em intervalos de duas semanas, até 200 mg/dia. O tratamento deve ser mantido durante, pelo menos, duas semanas, de modo a garantir uma resposta adequada ao tratamento. A dose deve ser ajustada conforme necessário.

Insuficiência cardíaca congestiva

É recomendada a administração de uma dose inicial de 100 mg de espironolactona em dose única ou em doses múltiplas, podendo o intervalo variar entre 25 mg a 200 mg por dia. A dose de manutenção deve ser ajustada individualmente.

Insuficiência cardíaca grave (NYHA classe III-IV)

De acordo com o estudo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), o tratamento com espironolactona, quando conjugado com o tratamento padrão, deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez por dia em doentes com níveis séricos de potássio $\leq 5,0$ mEq/l e creatinina $\leq 2,5$ mg/dl. Para os doentes que tolerem 25 mg uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 50 mg uma vez por dia, como indicado clinicamente. Para os doentes que não tolerem os 25 mg uma vez ao dia, a dose pode ser reduzida para 25 mg dia sim, dia não. Ver secção 4.4 para mais informação acerca da monitorização sérica do potássio e creatinina.

Cirrose

Se o rácio Na⁺/K⁺ urinário for superior a 1,0, a dose habitual do adulto é de 100 mg/dia. Se o rácio for inferior a 1,0, a dose habitual do adulto é de 200 mg/dia a 400 mg/dia. A dose de manutenção deve ser ajustada individualmente.

Síndrome nefrótica

A dose habitual no adulto é de 100 mg/dia a 200 mg/dia. A espironolactona não demonstrou ter uma ação no processo patológico de base e a sua utilização apenas é aconselhada quando outras terapêuticas não são eficazes.

População pediátrica

A dose diária inicial deve ser entre 1 a 3 mg/kg de peso corporal, administradas em várias tomas diárias. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e tolerância ao medicamento (ver secções 4.3 e 4.4).

As crianças devem apenas ser tratadas sob vigilância de um especialista pediátrico. Os dados pediátricos disponíveis são limitados (ver secções 5.1 e 5.2)

Diagnóstico e tratamento do aldosteronismo primário

A espironolactona pode ser utilizada como meio inicial para estabelecer um diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, enquanto os doentes seguem o seu regime alimentar normal.

Prova de longa duração: A espironolactona é administrada numa dose diária de 400 mg durante três a quatro semanas. A correção da hipocaliemia e da hipertensão é favorável ao diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Prova de curta duração: A espironolactona é administrada diariamente numa dose de 400 mg durante quatro dias. Se o potássio sérico aumentar durante a administração da espironolactona, mas volta a baixar quando esta é interrompida, deverá ser considerado o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Tratamento pré-operatório de curta duração do Aldosteronismo primário

Uma vez confirmado o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário através de outros exames, deverá administrar-se espironolactona em doses diárias de 100 mg a 400 mg como preparação em doentes que tenham indicação cirúrgica.

No caso dos doentes que não têm indicação cirúrgica, a espironolactona pode ser utilizada a longo prazo nas doses mínimas eficazes (a determinar para cada doente).

4.3 Contraindicações

Aldactone está contraindicado em doentes adultos e pediátricos com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- insuficiência renal aguda; compromisso renal significativo, anúria
- doença de Addison
- hipercalemia
- utilização concomitante com eplerenona.

Aldactone está contraindicado em doentes pediátricos com compromisso renal moderado a grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização concomitante de medicamentos conhecidos por causar hipercalemia com a espironolactona pode resultar em hipercalemia grave.

Sendo a espironolactona um diurético poupador de potássio, não se aconselha a administração concomitante de outros fármacos com efeito poupador de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular, outros medicamentos ou condições que se sabem causar hipercalemia, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou de substitutos de sal contendo potássio, uma vez que estes podem aumentar o risco de hipercalemia grave.

Os diuréticos poupadores de potássio devem ser utilizados com precaução em doentes pediátricos hipertensivos com insuficiência renal ligeira, devido ao risco de hipercalemia. (Aldactone está contraindicado em doentes pediátricos com compromisso renal moderado a grave; ver secção 4.3).

É aconselhável a determinação periódica dos eletrólitos do soro, devido à possibilidade de hipercalemia, hiponatremia ou eventuais subidas transitórias de azoto ureico no sangue, em particular, nos doentes com diminuição da função renal ou hepática e em idosos.

Registaram-se casos de acidose metabólica hiperclorémica reversível, habitualmente associada a hipercalemia, em doentes com cirrose hepática descompensada, mesmo com função renal normal.

Hipercalemia em doentes com insuficiência cardíaca grave

A hipercalemia pode ser fatal. É essencial a monitorização e manutenção do potássio sérico nos doentes com insuficiência cardíaca grave em tratamento com espironolactona. Evitar a utilização de outros diuréticos poupadores de potássio. Evitar a utilização de suplementos orais de potássio em doentes com potássio sérico $>3,5$ mEq/l. A monitorização do potássio e creatinina é recomendada uma semana após início do tratamento ou aquando do aumento da dose de espironolactona, mensalmente durante os três primeiros meses, de três em três meses durante um ano e posteriormente de seis em seis meses. O tratamento deve ser descontinuado ou interrompido se os níveis de potássio sérico forem >5 mEq/l ou a creatinina sérica > 4 mg/dl (**ver secção 4.2**)

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização de medicamentos com efeito conhecido de causar hipercalemia concomitantemente com espironolactona pode resultar em hipercalemia grave.

Além dos outros medicamentos conhecidos por causar hipercalemia, a utilização concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) com a espironolactona pode resultar em hipercalemia clinicamente relevante.

A espironolactona pode ter um efeito aditivo quando administrada com outros diuréticos ou agentes hipertensores. Pode ser necessário a redução da dose destes medicamentos quando se adiciona a espironolactona ao tratamento.

A espironolactona reduz a ação vascular da norepinefrina, pelo que devem ser tomadas precauções no tratamento de doentes submetidos a anestesia local ou geral enquanto estiverem a ser tratados com espironolactona.

Tem sido demonstrado que os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, como o ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico, podem atenuar a eficácia natriurética dos diuréticos, devido à inibição intrarrenal da síntese de prostaglandinas e demonstraram atenuar o efeito diurético da espironolactona.

A espironolactona aumenta o metabolismo da antipirina.

A espironolactona pode interferir com métodos de determinação da concentração plasmática de digoxina.

Foram notificados casos de acidose metabólica hipercalemiática em doentes que receberam espironolactona concomitantemente com cloreto de amónio ou colestiramina.

A administração concomitante de espironolactona com carbenoxolona pode resultar na diminuição de eficácia de ambos os medicamentos.

Tem sido demonstrado que a espironolactona aumenta o tempo de semivida da digoxina, podendo portanto provocar uma subida dos níveis da digoxina e, conseqüentemente, intensificar o risco de toxicidade por digitálicos. Assim será necessário reduzir a posologia e dose de manutenção de digitálicos quando a sua utilização for concomitante com a da espironolactona, devendo os doentes ser cuidadosamente vigiados a fim de se evitar uma sobre ou sub-concentração de digitálicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos com espironolactona em grávidas.

A espironolactona e os seus metabolitos podem atravessar a placenta. A espironolactona apenas deverá ser utilizada durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco para o feto.

Amamentação

A canrenona, um metabolito ativo da espironolactona, é excretada pelo leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e porque o potencial risco de efeitos adversos nos lactentes é desconhecido, a continuação do aleitamento ou da toma do fármaco deve ser feita tendo em consideração a importância do fármaco para a mãe.

Se o emprego do fármaco em mães lactantes for considerado essencial, deverá ser instituído um método alternativo de alimentação do lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram notificados casos de sonolência e tonturas em alguns doentes, pelo que deverão ser tomadas precauções no manuseamento de máquinas enquanto a resposta ao tratamento não tiver estabilizada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados durante o tratamento com espironolactona:

Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos): neoplasma benigno da mama

Doenças do sangue e sistema linfático: leucopenia (incluindo agranulocitose); trombocitopenia

Doenças do metabolismo e da nutrição: perturbações eletrolíticas, hipercalemia

Perturbações do foro psiquiátrico: alterações na libido, confusão

Doenças do sistema nervoso: tonturas

Doenças gastrointestinais: perturbações gastrointestinais, náuseas

Afeções hepatobiliares: função hepática alterada

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, alopecia, hipertricose, prurido, erupção cutânea, urticária

Frequência desconhecida: penfigoide

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: câibras nas pernas

Doenças renais e urinárias: insuficiência renal aguda

Doenças dos órgãos genitais e da mama: dor mamária, perturbações do ciclo menstrual, ginecomastia*

Perturbações gerais e alterações no local de administração: mal-estar geral

*A ginecomastia é geralmente reversível quando a espironolactona é descontinuada, contudo em casos raros o aumento do peito pode persistir.

O desenvolvimento da ginecomastia parece estar relacionado quer com os níveis posológicos, quer com a duração do tratamento, sendo normalmente reversível quando se interrompe a administração do fármaco. Só em casos raros poderá persistir um aumento considerável das glândulas mamárias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do

medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem pode manifestar-se por náuseas, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapulosa ou eritematosa ou diarreia. Poderá ocorrer igualmente desequilíbrio eletrolítico e desidratação.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico. Deverão ser instituídas as medidas sintomáticas e de suporte à vida. Deve-se procurar repor a perda de fluidos, o equilíbrio eletrolítico e normalizar a tensão, recorrendo aos métodos estabelecidos. A espironolactona deve ser descontinuada e restringida a ingestão de potássio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.1.3 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Diuréticos poupadores de potássio, código ATC: C03DA01

Mecanismo de ação

A espironolactona é um antagonista específico da aldosterona. Atua por inibição competitiva na ligação aos recetores dependentes da aldosterona, locais das trocas sódio-potássio no túbulo contornado distal do rim, aumentando assim a excreção de sódio e água, enquanto mantém a homeostase do potássio e do magnésio.

A espironolactona tem uma atividade anti-androgénica moderada por inibição das interações entre a di-hidrosterona e o recetor intracelular androgénico. Inibe igualmente vários passos na formação de esteroides no ovário, o que tem como consequência uma diminuição dos níveis de testosterona e de outros esteroides fracamente androgénicos no plasma.

Insuficiência cardíaca grave: O estudo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) foi um estudo multinacional, em dupla ocultação que incluiu 1663 doentes com fração de ejeção $\leq 35\%$, história de insuficiência cardíaca classe IV NYHA nos últimos seis meses e insuficiência cardíaca classes III-IV na altura da aleatorização. Todos os doentes tomaram um diurético da ansa e um inibidor da ECA, se tolerado. Os doentes com creatinina sérica inicial $>2,5$ mEq/dl ou um aumento recente de 25% ou potássio sérico inicial $>5,0$ mEq/l foram excluídos. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para a espironolactona 25 mg, por via oral, uma vez por dia, ou para o correspondente placebo. Os doentes que toleraram a

dose de 25 mg tiveram a dose aumentada para 50 mg uma vez por dia, como indicado clinicamente. Os doentes que não toleraram a dose de 25 mg tiveram a dose reduzida para 25 mg dia sim, dia não. O objetivo primário do RALES foi o tempo para todas as causas de mortalidade. O estudo foi terminado mais cedo, depois de um seguimento médio de 24 meses, devido a um benefício significativo na mortalidade detetado numa análise interina planeada. A espironolactona reduziu o risco de morte em 30% quando comparada com placebo ($p < 0,001$; IC de 95%: 18% - 40%). A espironolactona reduziu o risco de morte cardíaca, morte súbita primária e morte por insuficiência cardíaca congestiva em 31% quando comparado com o placebo ($p < 0,001$; IC de 95%: 18% - 42%).

A espironolactona também reduziu o risco de hospitalização por causas cardíacas (definidas como agravamento da insuficiência cardíaca, angina, arritmias ventriculares ou enfarte do miocárdio) em 30 % ($p < 0,001$; IC de 95%: 18% - 41%). Alterações na classe NYHA foram mais favoráveis com a espironolactona: no grupo da espironolactona, a classe NYHA no fim do estudo melhorou em 41% dos doentes e piorou em 38% dos doentes comparado com 33% dos doentes que melhorou e 48% dos doentes que piorou no grupo do placebo ($p < 0,001$).

População pediátrica:

Existe uma falta de informação essencial em ensaios clínicos com espironolactona em crianças.

Esta falta de informação é o resultado de vários fatores: número reduzido de ensaios clínicos realizados na população pediátrica; a utilização de espironolactona em associação com outros medicamentos; o número reduzido de doentes avaliados em cada ensaio clínico; e as diferentes indicações estudadas. As recomendações relativamente à dose pediátrica são baseadas na experiência da prática clínica e em casos clínicos documentados na literatura científica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os alimentos podem aumentar a biodisponibilidade da espironolactona, sendo incerta a relevância clínica desse efeito.

Distribuição

A espironolactona, a canrenona e os outros metabolitos estão ligadas às proteínas plasmáticas em mais de 90%.

Biotransformação

A espironolactona é rapidamente metabolizada e de forma extensa. Os metabolitos sulfurados predominantes em conjunto com a espironolactona são os primeiros responsáveis pelos efeitos terapêuticos do fármaco. Cerca de 25 a 35% da dose administrada é transformada em canrenona.

Eliminação

A eliminação dos metabolitos ocorre primariamente pela via urinária e depois através da excreção biliar pelas fezes.

População pediátrica

Não há dados farmacocinéticos disponíveis relativos à utilização na população pediátrica. As recomendações relativamente à dose pediátrica são baseadas na experiência da prática clínica e em casos clínicos documentados na literatura científica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos crônicos no rato, verificou-se que a espironolactona podia ser cancerígena, induzindo efeitos de proliferação ao nível dos órgãos endócrinos, do útero ou do fígado.

A espironolactona não apresentou efeito teratogénico em ratinhos. Coelhos que receberam tratamento com espironolactona apresentaram uma taxa de concepção reduzida e um menor número de nados vivos. Não foram observados efeitos embriotóxicos em ratos sujeitos a doses elevadas de espironolactona, mas foi reportado um número limitado de casos relacionados com a dose: hipoprolactinemia e diminuição da próstata ventral e do peso da vesícula seminal em machos, aumento da secreção da hormona luteinizante e aumento do peso do útero e ovários em fêmeas. Num outro estudo com ratos, foram reportados casos de feminização da genitália externa de fetos masculinos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfato de cálcio di-hidratado

Amido de milho

Povidona

Óleo essencial de hortelã-pimenta

Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Os doentes deverão ser avisados no sentido de evitarem a ingestão de alimentos ou fármacos contendo elevadas quantidades de potássio, incluindo os substitutos do sal.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Aldactone 25 mg comprimidos

Embalagens de 10, 20, 30 e 60 comprimidos.

Aldactone 100 mg comprimidos

Embalagens de 30 e 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O blister é composto de alumínio laminado e PVC.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aldactone 25 mg comprimidos

N.º de registo: 4657391 - 10 comprimidos, 25 mg, blister

N.º de registo: 5726799 - 20 comprimidos, 25 mg, blister

N.º de registo: 4657490 - 30 comprimidos, 25 mg, blister

N.º de registo: 9046755 - 60 comprimidos, 25 mg, blister

Aldactone 100 mg comprimidos

N.º de registo: 4657599 - 30 comprimidos, 100 mg, blister

N.º de registo: 9046714 - 60 comprimidos, 100 mg, blister

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aldactone 25 mg comprimidos

Data da primeira autorização: 14 de Março de 1963

Data de revisão: 09 de Maio de 1995

Data da última renovação: 09 de Maio de 2005

Aldactone 100 mg comprimidos

Data da primeira autorização: 18 de Outubro de 1975

Data de revisão: 09 de Maio de 1995

Data da última renovação: 09 de Maio de 2005

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

25 de Agosto de 2017