

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ALDACTACINE 25 mg/15 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:

espironolactona, 25 mg; altizida, 15 mg.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Lactosa, 80 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color blanco, forma lenticular y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial esencial.
- Hiperaldosteronismo secundario, en particular de los edemas asociados a cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome nefrótico.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Hipertensión arterial esencial: 1-2 comprimidos diarios, repartidos en las 24 horas. El tratamiento debe continuarse durante al menos dos semanas para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento. La dosis debe ajustarse de forma individualizada.

Hiperaldosteronismo secundario: 4 comprimidos al día, repartidos en las 24 horas. El tratamiento debe continuarse durante al menos dos semanas para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento. La dosis debe ajustarse de forma individualizada. La dosis total diaria puede ser de hasta 8 comprimidos al día.

Población pediátrica

No hay datos para recomendar el empleo de Aldactacine en la población pediátrica y por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse con alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Hipersensibilidad a tiazidas u otros fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Enfermedad de Addison.
- Antecedentes de lupus eritematoso.
- Hiperpotasemia.
- Hipercalcemia.
- Insuficiencia renal aguda, compromiso significativo de la función renal, anuria.
- Uso concomitante de eplerenona

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

El uso concomitante de medicamentos que causan hiperpotasemia con altizida/ espironolactona puede provocar hiperpotasemia grave.

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

Se han notificado algunos casos de acidosis metabólica hiperclorémica reversible, generalmente asociada a hiperpotasemia, en pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso cuando la función renal es normal. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática aguda o grave, ya que una terapia diurética fuerte puede desembocar en encefatopatía hepática.

El empleo de espironolactona puede provocar desequilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia o hiperpotasemia, alcalosis hipoclorémica o hiponatremia y posible aumento transitorio de BUN en ancianos y/o pacientes con función hepática o renal alterada. Deben por tanto, vigilarse periódicamente los niveles plasmáticos de sodio y potasio.

Vigile los niveles de potasio en suero cuando utilice de forma concomitante otros fármacos que aumenten el riesgo de hiperpotasemia inducida por diuréticos tiazídicos.

Se han notificado casos de somnolencia y mareos en algunos pacientes. Se recomienda precaución al conducir o manejar maquinaria hasta que se determine la respuesta al tratamiento inicial.

No se dispone de datos sobre el uso de esta combinación en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si está utilizando este medicamento se desaconseja la ingesta de las llamadas “sales de régimen” ya que puede producirse una hiperpotasemia (aumento de los niveles plasmáticos de potasio), que puede desembocar en una intoxicación grave.

La combinación de espironolactona y una tiazida junto con otros diuréticos puede inducir hiponatremia.

La espironolactona y la altizida pueden reducir la respuesta vascular a la norepinefrina, por lo que debe tenerse precaución en el manejo de pacientes sometidos a anestesia general o regional durante el tratamiento con ALDACTACINE.

Las tiazidas pueden incrementar los niveles de ácido úrico en sangre, por lo que se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad de gota, pudiendo ser necesario tener que reajustar debidamente la medicación específica.

Las tiazidas pueden incrementar los niveles de glucosa en sangre, por lo que se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes diabéticos y prediabéticos, pudiendo ser necesario tener que reajustar debidamente la dosis de insulina o fármacos hipoglucemiantes.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar elevación ligera e intermitente del calcio sérico (ver apartado 4.5). Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio renal, lo que puede causar hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden provocar un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario: Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida, como acetazolamida, pueden causar una reacción idiosincrática, que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Entre los síntomas se encuentran la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y se producen normalmente entre horas y semanas del inicio del tratamiento con el fármaco. Si no se trata, el glaucoma de ángulo cerrado agudo puede derivar en una pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es interrumpir lo más rápido posible la administración del medicamento. Si la presión intraocular sigue sin corregirse, puede ser necesario valorar la posibilidad de administrar tratamientos médicos o quirúrgicos urgentes. Los factores de riesgo de presentar glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden ser, entre otros, los antecedentes de alergia a sulfonamidas o a la penicilina.

Información importante sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se debe informar a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede dar positivo en los controles antidopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos: la administración conjunta de AINES con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.
- Alcohol, barbitúricos o narcóticos: puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.
- La altizida puede aumentar la respuesta a los relajantes musculares esqueléticos (ej, tubocuranina).

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

- Norepinefrina: La espironolactona disminuye la respuesta vascular a la acción de la norepinefrina. Por consiguiente, deben guardarse las debidas precauciones en pacientes bajo anestesia general o regional que estuviesen sometidos a tratamientos con este fármaco.
- Antihipertensivos: Puede potenciar los efectos de la medicación antihipertensiva. En caso de administración conjunta, debe reducirse la dosis de ésta al 50% en el momento de iniciar la administración de espironolactona, y posteriormente reajustarla paulatinamente hasta el nivel posológico adecuado.
- Digoxina: Se ha demostrado que la espironolactona aumenta la semivida de la digoxina. La espironolactona puede interferir en las pruebas de determinación de la concentración plasmática de digoxina.
- Alteraciones electrolíticas inducidas por tiazidas, como hipopotasemia e hipomagnesemia, aumento del riesgo de intoxicación por digoxina, que pueden derivar en acontecimientos arrítmicos de carácter mortal. (Ver sección 4.4)
- Carbenoxolona: La administración de espironolactona puede provocar una disminución de la acción antiulcerosa de carbenoxolona por un probable antagonismo competitivo. Se recomienda sustituir por otro diurético.
- Antidiabéticos (hipoglucemiantes orales e insulina): puede ser necesario ajustar la dosis del antidiabético cuando se administran tiazidas.
- La hiperglucemia inducida por tiazidas puede afectar negativamente al control de la glucemia. La depleción del potasio en suero aumenta la intolerancia a la glucosa. Lleve un seguimiento del control glucémico, realice un aporte complementario de potasio, si es necesario, para mantener niveles adecuados de potasio en suero y ajuste los antidiabéticos en función de la necesidad (ver sección 4.4)
- Medicamentos para la gota (alopurinol, uricosúricos e inhibidores de la xantina oxidasa): La hiperuricemia inducida por tiazidas puede afectar al control de la gota mediante alopurinol y probenecid (ver sección 4.4). La administración conjunta de HCTZ y alopurinol puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.
- Antipirina: La espironolactona aumenta el metabolismo de la antipirina.
- Anticoagulantes orales: no se ha encontrado ninguna interacción potencial entre acenocumarol y espironolactona. Existe información sobre una posible interacción entre warfarina y espironolactona, aunque la naturaleza de la misma es incierta y no está bien documentada. Podría ser debida a una disminución del efecto anticoagulante por un aumento en la concentración de los factores de la coagulación, originada por la diuresis. Por tanto, deberían monitorizarse los parámetros de la coagulación cuando la espironolactona se añada o se suprima del tratamiento.
- Litio: en general, el litio no debe administrarse conjuntamente con diuréticos ya que éstos reducen el aclaramiento renal del mismo y existe riesgo de toxicidad.
- La colestiramina y el colestipol reducen la absorción de la altizida, pudiendo reducir su efecto diurético
- Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol (clotrimoxazol) con altizida/espironolactona puede provocar una hiperpotasemia clínicamente relevante.

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

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar elevación ligera e intermitente del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser síntoma de un hiperparatiroidismo oculto. Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Espironolactona: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tanto la espironolactona como sus metabolitos pueden atravesar la barrera placentaria. Los estudios en animales han registrado efectos tóxicos reproductivos, entre los que se encuentra la feminización de los fetos masculinos en ratas (ver apartado 5.3). El uso de espironolactona no está recomendado en mujeres embarazadas por sus posibles efectos antiandrogénicos, a no ser que el beneficio esperado justifique los posibles riesgos.

Altizida: No se dispone de estudios específicos con altizida. La administración de otra tiazida, hidroclorotiazida, a ratones o ratas preñadas no produjo toxicidad para la reproducción.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria. Las tiazidas pueden disminuir la perfusión placentaria, incrementar la inercia uterina e inhibir el parto.

La experiencia sobre la administración de tiazidas durante el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre de embarazo. Debido al mecanismo de acción de las tiazidas, su administración durante el segundo y tercer trimestre de embarazo podría alterar la perfusión placentaria y afectar al feto o al recién nacido como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse tiazidas en caso de edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria.

No debe utilizarse tiazidas para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en mujeres embarazadas salvo en ocasiones específicas poco frecuentes en las que no se puede recurrir a otro tratamiento.

El uso de espironolactona/altizida durante el embarazo únicamente se recomienda si los posibles efectos beneficiosos justifican el riesgo para feto.

Lactancia

Espironolactona: Canrenona (un metabolito principal y activo de la espironolactona) se excreta a través de la leche materna.

Altizida: No se dispone de estudios específicos con altizida. Las tiazidas se excretan en la leche materna en baja proporción. La administración de dosis elevadas de tiazidas puede provocar una diuresis intensa lo cual, a su vez, puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Aldactacine durante la lactancia. En caso de usar Aldactacine durante la lactancia, la dosis deberá mantenerse lo más baja posible.

Fertilidad

Espironolactona: La administración de espironolactona a ratones hembra redujo la fertilidad.

Altizida: No se dispone de estudios específicos con altizida. La administración de otra tiazida, hidroclorotiazida, a ratones no produjo efectos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes han presentado somnolencia y mareo, especialmente al inicio del tratamiento, por lo que, hasta que no se haya establecido la respuesta al tratamiento inicial, se aconseja tener

precaución a la hora de conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa o de precisión, así como realizar cualquier otra actividad que requiera concentración.

4.8 Reacciones adversas

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

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

Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazida y diuréticos similares a tiazida.

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

Sistema de Clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100, <1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000, <1/100$	Raras $\geq 1/10.000, <1/1.000$	Muy raras $<1/10.000$	Frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Neoplasia benigna de mama masculina		Neoplasia benigna de pecho	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafilactoide, activación o exacerbación del lupus eritematoso sistémico

Sistema de Clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia		Desequilibrio electrolítico, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional			Trastorno de la libido	Impotencia psicogénica
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, somnolencia	Parestesia, calambres		Ataxia	
Trastornos oculares						Glaucoma de ángulo cerrado agudo, miopía aguda
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	Pancreatitis			Trastorno gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática, función hepática anormal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Fotosensibilidad, dermatitis, urticaria, eritema		Alopecia, hipertrichosis	Necrolisis epidérmica tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), penfigoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares				Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios		Lesión renal aguda	Elevación de la concentración de creatinina sérica	Insuficiencia renal aguda		

Sistema de Clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia, dolor de mama masculina, aumento del tamaño de la mama, menstruación irregular, amenorrea, sangrado post menopáusico, impotencia	Dolor de mama femenina			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre, astenia, malestar general			Dolor torácico	

La hiperpotasemia se caracteriza por alteraciones del ritmo cardíaco, parestesias, debilidad muscular, parálisis flácida y espasmos musculares. Es más frecuente en pacientes con alteraciones renales o que tomen dietas ricas en potasio o suplementos de este mineral (ver apartados 4.4 y 4.5). Con el uso concomitante de otros diuréticos puede producirse también, hiponatremia, caracterizada por vómitos, dispepsia, sequedad bucal, sed, fatiga y malestar debido a un aumento del efecto diurético. Para evitar la hiponatremia debe reducirse la posología por debajo de la dosis normal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La sobredosis masiva puede producir letargo, confusión mental, hipotensión arterial y trastornos del ritmo cardíaco, náuseas, vómitos, diarrea y rash eritematoso o máculopapular. Pueden producirse desequilibrio electrolítico y deshidratación. Si se ha administrado digoxina, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

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

En caso de aparición de hiperpotasemia, el tratamiento consiste en la reducción de la ingesta de potasio (incluidas las llamadas “sales de régimen”), en el empleo de otro diurético eliminador de potasio o de resinas de intercambio iónico y, si es necesario como tratamiento urgente, la administración intravenosa de glucosa (20-50%) junto con insulina, a razón de 0,25-0,5 U.I. de insulina por gramo de glucosa. Deberá suspenderse la administración de espironolactona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: altizida y agentes ahorradores de potasio, *código ATC:* C03EA04.

La espironolactona es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, que actúa principalmente mediante un mecanismo competitivo de unión a los receptores de la zona de intercambio Na^+/K^+ dependiente de aldosterona localizados en el túbulo contorneado distal. La espironolactona actúa como un diurético ahorrador de potasio, provocando un aumento de la excreción de sodio y agua y manteniendo los niveles de potasio y magnesio. También posee un efecto antiandrogénico, probablemente por un antagonismo periférico de los andrógenos.

La altizida, un diurético de techo bajo del grupo de las tiazidas, actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical del túbulo contorneado distal de la nefrona. De este modo se incrementa la excreción urinaria de sodio, cloro y, en menor medida, de potasio y magnesio, produciéndose un aumento de la diuresis osmótica.

Ambos principios activos tienen una acción diurética con sitios y mecanismos de acción diferentes pero complementarios. De este modo, la combinación de ambos fármacos da lugar a un efecto aditivo, produciéndose un incremento de la excreción de sodio y, por tanto, de agua en orina. Además, la espironolactona contrarresta la depleción de potasio y magnesio inducida por la altizida, manteniéndose así el equilibrio electrolítico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos con espironolactona/altizida, tan solo sobre los componentes individuales.

Absorción:

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

Tras la administración oral de 500 mg de espironolactona tritiada a cinco voluntarios varones sanos (en ayunas) la radiactividad total en plasma alcanzó un pico entre los 25 y 40 minutos. Aunque no se determinó la biodisponibilidad absoluta de espironolactona, se estimó un grado de absorción del 75%, dado que el 53% de la cantidad de fármaco administrada se eliminó a través de la orina durante seis días y aproximadamente el 20% se eliminó a través de la bilis.

La administración del medicamento junto con alimentos produjo una mayor exposición en comparación con su administración en ayunas. Tras la administración oral de una única toma de 200 mg de espironolactona a cuatro voluntarios sanos, el AUC media (\pm DE) (de 0 a 24 horas) del fármaco original aumentó de 288 ± 138 (en ayunas) a $493 \pm 105 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ (con alimentos) ($p < 0,001$).

La altizida, tras su administración oral, se absorbe rápidamente a nivel intestinal, alcanzándose la máxima concentración plasmática a las 1 ó 2 horas. La comida puede aumentar la biodisponibilidad del compuesto debido a que enlentece su tránsito por el intestino.

Distribución:

El grado de unión a proteínas plasmáticas, de la espironolactona y de sus metabolitos, es superior al 90%. Altizida se distribuye a través del compartimento extracelular.

Metabolismo o biotransformación:

La espironolactona se metaboliza intensa y rápidamente en el hígado y en los riñones, siendo los principales metabolitos activos la canrenona y la 7 alfa (tiometil) espironolactona, que presentan unos valores de C_{max} de 181 ng/ml y 391 ng/ml, y de t_{max} de 4,3 horas y 3,2 horas, respectivamente. El 7

alfa (tiometil) espironolactona es el mayor metabolito de espironolactona en suero. Aproximadamente un 25-30% de espironolactona se transforma en canrenona.

Altizida solo sufre una escasa transformación metabólica en el hígado.

Eliminación:

Espironolactona se excreta, principalmente, por vía urinaria y fecal, estando casi todo el fármaco eliminado en forma de metabolitos. La semivida de eliminación de la espironolactona (determinada tras la administración repetida de dosis de 100 mg/día) fue de 1,4 horas, siendo más elevada en el caso de los metabolitos (13,8 horas y 16,5 horas para la 7 alfa (tiometil) espironolactona y la canrenona, respectivamente).

En un estudio farmacocinético cinco voluntarios varones sanos que recibieron 500 mg de espironolactona tritiada, el 47% a 57% de la dosis se eliminó en orina durante 6 días, mientras que la cantidad restante se pudo detectar en heces (recuperación total el 90%). En otro estudio se administró una dosis única de 200 mg de espironolactona (radiomarcada) a cinco voluntarios sanos, y en 5 días se excretó un $31,6\% \pm 5,87\%$ de la radiactividad en orina principalmente como metabolitos y un $22,7\% \pm 14,1\%$ en heces.

Altizida se excreta principalmente a través de la orina.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con espironolactona/altizida en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con espironolactona/altizida en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con espironolactona/altizida en pacientes de edad avanzada.

Pediátricos

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con espironolactona/altizida en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Espironolactona: En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, espironolactona mostró capacidad tumorigénica cuando fue administrada a altas dosis, induciendo efectos proliferativos 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 de espironolactona, hubo un aumento estadísticamente significativo del número de adenomas benignos en tiroides y testículos y, en ratas macho, un aumento estadísticamente significativo de cambios proliferativos en el hígado relacionados con la dosis. En un estudio de 24 meses de duración, con dosis de 10, 30, 100 y 150 mg/kg/día de espironolactona, también se observó efectos proliferativos en tiroides, testículos e hígado. También se observó en las hembras un aumento estadísticamente significativo, pero no relacionado con la dosis, de pólipos estromales endometriales uterinos benignos.

En estudios realizados en monos, tras la administración de altas dosis diarias de espironolactona durante 52 semanas, no se observaron tumores.

La trascendencia de estas observaciones en relación al uso clínico es incierta. No obstante, es probable que los efectos observados en las ratas sean secundarios a la inducción de las enzimas P-450 de estas especies.

Tras la administración diaria de canrenoato potásico (un compuesto químicamente similar a espirolactona cuyo metabolito principal, la canrenona, es también un derivado importante de la espirolactona en el hombre) durante un año a ratas, se observó una incidencia de leucemia mielocítica relacionada con la dosis (mayor de 30 mg/Kg/día). Tras dos años de estudio con ratas, la administración oral de canrenoato potásico se asoció a leucemia mielocítica y tumores hepáticos, mamarios, testiculares y del tiroides.

Ni la espirolactona ni sus metabolitos (canrenoato potásico) mostraron capacidad mutagénica en ensayos realizados en bacterias o levaduras. En presencia de activación metabólica usando células de mamíferos *in vitro*, la espirolactona no mostró carácter mutagénico en algunos ensayos, mientras que los resultados ligeramente positivos en otros ensayos se consideraron no concluyentes. De forma similar, en las mismas condiciones experimentales, el canrenoato potásico mostró resultados tanto positivos, como negativos o no concluyentes. Los ensayos *in vitro* correspondientes a la batería estándar de estudios de genotoxicidad, en ausencia de activación metabólica, no mostraron carácter mutagénico para ninguno de los compuestos.

En un estudio de reproducción de tres camadas donde las ratas hembra recibieron por vía oral 15 y 50 mg/Kg/día de espirolactona, no se observaron efectos en el apareamiento y la fertilidad, sin embargo, tras la administración de 50 mg/Kg/día se observó un leve aumento de la incidencia de crías muertas al nacer. El estudio mostró que la inyección de 100 mg/Kg/día de espirolactona por vía intraperitoneal durante siete días incrementó la duración del ciclo estral mediante la prolongación de la fase destro durante el tratamiento y la inducción de la fase destro constante durante un periodo de observación posterior a la administración de dos semanas. Los efectos mencionados se asociaron a un desarrollo tardío del folículo ovárico y a una reducción de estrógenos circulantes, lo cual debería alterar el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. La administración intraperitoneal de 100 mg/Kg/día de espirolactona a ratones hembra durante un periodo de apareamiento de dos semanas con machos sin tratar redujo el número de ratones que procrearon (se observó que el efecto se debía a una inhibición de la ovulación) y, en los que se quedaron preñados, disminuyó el número de embriones implantados (se observó que el efecto se debía a una inhibición de la implantación). Además, la administración de 200 mg/Kg de espirolactona aumentó también el periodo de latencia hasta el apareamiento.

En estudios de teratogenicidad realizados en ratones y conejos, con dosis de hasta 20 mg/kg/día de espirolactona. La espirolactona no presentó efectos teratogénicos ni otros efectos embriotóxicos en ratones. En conejos, con esta misma dosis, se observó un aumento de la tasa de resorción y menor número de nacidos vivos. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas tras a las que se administró dosis altas de espirolactona, pero se notificaron, hipoprolactinemia relacionada con la dosis, disminución del peso de la próstata ventral y de las vesículas seminales y aumento de secreción de hormona luteinizante y de los pesos ovárico y uterino. En otro estudio en ratas, a las que se les administraron dosis altas de espirolactona (200 mg/kg/día entre los días 13 y 21 de gestación), se observó la feminización de los genitales externos de los fetos masculinos.

Las crías expuestas durante la última etapa de gestación a 50 y 100 mg/Kg/día de espirolactona mostraron cambios en el aparato reproductor como reducción, dependiente de la dosis, del peso de la próstata ventral y de la vesícula seminal en machos, aumento del peso de los ovarios y el útero en hembras y otros indicadores de disfunción endocrina, que persisten en la edad adulta. Se sabe que la administración de espirolactona a animales afecta al sistema endocrino causando efectos progestágenos y antiandrogénicos.

Altizida: No se dispone de estudios específicos con altizida. Aquí se presentan los datos disponibles de los estudios realizados con hidroclorotiazida que pertenece al mismo grupo terapéutico.

Hidroclorotiazida, no ha evidenciado potencial carcinogénico en estudios a 2 años en ratones hembra, ni en ratas hembras y machos. No obstante, si hubo una clara evidencia de hepatocarcinogenicidad en ratones macho.

Hidroclorotiazida no fue genotóxico en ensayos in vitro ni en ensayos in vivo. Solo se obtuvieron resultados positivos en los test de clastogenicidad (intercambio de cromátidas hermanas in vitro en ovario de hámster chino) y mutagenicidad (test de células de linfoma de ratón) y en el test de no-disyunción en *Aspergillus nidulan*.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad en ratas y ratones de ambos sexos que fueron tratados desde el apareamiento y durante toda la gestación.

En los estudios en que se administró hidroclorotiazida a ratones y ratas preñadas durante el periodo de organogénesis no se evidenciaron efectos perjudiciales para el feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido de ALDACTACINE contiene los siguientes excipientes:

Núcleo:

Lactosa monohidrato,

Almidón de arroz

Laurilsulfato de sodio

Polimetacrilato de potasio

Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC y aluminio recubierto con una capa vinílica sellable sobre cloruro de polivinilo, con 40 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer S.L.

Avda. de Europa 20-B.

Parque empresarial La Moraleja.

28108 Alcobendas (Madrid).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

53.308

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 26 septiembre 1975

Fecha de la última renovación 30 septiembre 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>