ALDACTONE-A
ESPIRONOLACTONA
Comprimidos

Venta bajo receta Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido de ALDACTONE-A 25 mg contiene: Espironolactona: 25 mg.
Exc: Lactosa monohidrato 86 mg, Almidón de maíz 46,60 mg, Celulosa microcristalina 35 mg, Aroma de Peppermint 4 mg, Dióxido de silicio coloidal 1 mg, Estearato de magnesio 2,40 mg.

Cada comprimido de ALDACTONE-A 50 mg contiene: Espironolactona: 50 mg.
Exc.: Lactosa monohidrato 172 mg, Almidón de maíz 93,20 mg, Celulosa microcristalina 70 mg, Aroma de Peppermint 8 mg, Dióxido de silicio coloidal 2 mg, Estearato de magnesio 4,80 mg.

Cada comprimido de ALDACTONE-A 100 mg contiene: Espironolactona: 100 mg.
Exc.: Lactosa monohidrato 363 mg, Celulosa microcristalina 50 mg, Croscarmelosa sódica 30 mg, Aroma de Peppermint 11 mg, Dióxido de silicio coloidal 8 mg, Estearato de magnesio 8 mg.

ACCION TERAPEUTICA
Antagonista específico de la aldosterona, diurético, antihipertensivo.
Código ATC: C03D A01

INDICACIONES
Insuficiencia cardiaca
ALDACTONE-A esta indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave (clase III–IV de la NYHA), y la fracción reducida de eyección, para aumentar la sobrevida, manejar el edema, y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca
ALDACTONE-A se administra usualmente conjuntamente con otras terapias de insuficiencia cardiaca.

Hipertensión arterial
ALDACTONE-A está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de la hipertensión, para bajar la presión arterial en pacientes que no están adecuadamente controlados con otros agentes. Bajar la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. Se han observado estos beneficios 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 integral de riesgos cardiovasculares que incluya, según sea conveniente, el control de lípidos, control de la diabetes, terapia antitrombótica, tratamiento para dejar de fumar, ejercicio físico e ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes requerirán más de un medicamento para lograr las metas relacionadas con la presión arterial.
En ensayos controlados aleatorizados se ha demostrado que numerosos medicamentos antihipertensivos de una variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular y se puede concluir que estas ventajas, en gran medida, se deben a la reducción de la presión sanguínea y no a otra propiedad farmacológica de los medicamentos. La respuesta cardiovascular más constante y amplia ha sido la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, si bien se constata también con regularidad la reducción en el infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular.
La alta presión sistólica o diastólica causa el aumento del riesgo cardiovascular, y el aumento absoluto del riesgo por mm de Hg es mayor a presiones sanguíneas más altas. Por esto, incluso una reducción moderada de la hipertensión grave puede producir ventajas considerables. La reducción relativa del riesgo a raíz de una reducción de la presión sanguínea es semejante entre las poblaciones con riesgo absoluto variable, de modo que el beneficio absoluto es superior en aquellos pacientes que corren un riesgo más alto, independientemente de su hipertensión (p. ej. los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se espera que dichos pacientes se beneficien de tratamientos más agresivos para reducir la presión sanguínea hasta una meta más baja.

Algunos medicamentos antihipertensivos (suministrados como monoterapia) tienen un efecto más reducido en la presión sanguínea en pacientes de raza negra, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen otras indicaciones y efectos aprobados (p. ej. sobre la angina, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden servir de guía para la selección terapéutica.

Edema asociado a Cirrosis hepática o Síndrome nefrótico

ALDACTONE-A esta indicado para el manejo del edema en las siguientes situaciones:

- Cirrosis hepática, cuando el edema no responde a restricciones de fluidos o sodio
- Síndrome nefrótico, 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.

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

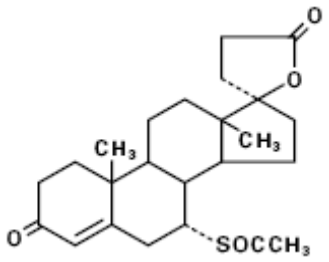
Hiperaldosteronismo primario

ALDACTONE-A está indicado las siguientes situaciones

- 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 no son candidatos para someterse a cirugía.
- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo de pacientes con hiperplasia suprarrenal micro o macronodular bilateral (hiperaldosteronismo idiopático).

DESCRIPCION

ALDACTONE-A contiene el antagonista de la aldosterona, espironolactona, 17-hidroxi-7α-mercapto-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21 ácido carboxilico γ-lactona acetato, que tiene la siguiente fórmula estructural:



La espironolactona es prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol y libremente soluble en benceno y cloroformo**.**

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

La espironolactona y sus metabolitos activos son antagonistas específicos farmacológicos de la aldosterona, que actúan por bloqueo competitivo de los receptores de los sitios de intercambio de potasio-sodio dependientes de la aldosterona en el túbulo contorneado distal.

La espironolactona aumenta la excreción de sodio y agua, mientras que se retiene el potasio. La espironolactona actúa tanto como diurético como fármaco antihipertensivo mediante este mecanismo. Se puede administrar solo o con otros agentes diuréticos que actúan más proximalmente en el túbulo renal.

Farmacodinamia

Actividad antagonista de la aldosterona

Los niveles elevados de mineralocorticoides, la aldosterona, están presentes en el hiperaldosteronismo primario y secundario. Los estados edematosos en los que generalmente está involucrado el aldosteronismo secundario incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Al competir con la aldosterona por los sitios receptores, la espironolactona proporciona una terapia eficaz para el edema y la ascitis en esas

afecciones. La espironolactona contrarresta el aldosteronismo secundario inducido por el agotamiento del volumen y la pérdida de sodio asociada causada por la terapia diurética activa.

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 la 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 Posología y Modo de Administración)

Distribución

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

Eliminación

La semivida media de la espironolactona es de 1,4 horas. Los valores medios de la semivida de sus metabolitos canrenona, 7-α- (tiometil) espirolactona (TMS) y 6-ß-hidroxi-7-α- (tiometil) espirolactona (HTMS) son 16,5, 13,8 y 15 horas, 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 (por ejemplo, canrenona) y aquellos en los que se retiene el azufre (por ejemplo, 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 la 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 principalmente en la orina y secundariamente en la bilis.

Poblaciones especiales

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

Pacientes con Insuficiencia hepática

Se ha informado que la vida media terminal de la espironolactona aumenta en pacientes con ascitis cirrótica (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Estudios de interacción farmacológica

Medicamentos y suplementos que aumentan el potasio sérico

La administración concomitante de ALDACTONE-A con suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, una dieta rica en potasio o medicamentos que pueden aumentar el potasio, incluidos los inhibidores de la ECA, los antagonistas de la angiotensina II, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la heparina y la heparina de bajo peso molecular, pueden provocar hiperpotasemia grave (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Litio

ALDACTONE-A reduce el clearance renal de litio, lo que induce un alto riesgo de toxicidad por litio (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

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 tiazidas (ver Interacciones Medicamentosas).

Ácido acetilsalicílico
Una dosis única de 600 mg de ácido acetilsalicílico inhibió el efecto natriurético de la espironolactona, que según la hipótesis se debió a la inhibición de la secreción tubular de canrenona, lo que provocó una disminución de la efectividad de la espironolactona (ver Interacciones Medicamentosas).

TOXICOLOGIA NO CLINICA
Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de la fertilidad
Carcinogénesis
La espironolactona administrada por vía oral ha demostrado ser tumorigénica en estudios de administración en la dieta a ratas Sprague Dawley; su efecto proliferativo se manifestó en órganos endócrinos 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 estudios de 24 meses en los que se le administraron a ratas dosis de aproximadamente 10, 30, 100 y 150 mg de espironolactona/kg/día, la variedad de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos de los adenomas hepatocelulares y los tumores de células intersticiales testiculares 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 de los pólipos estromales benignos del endometrio uterino.

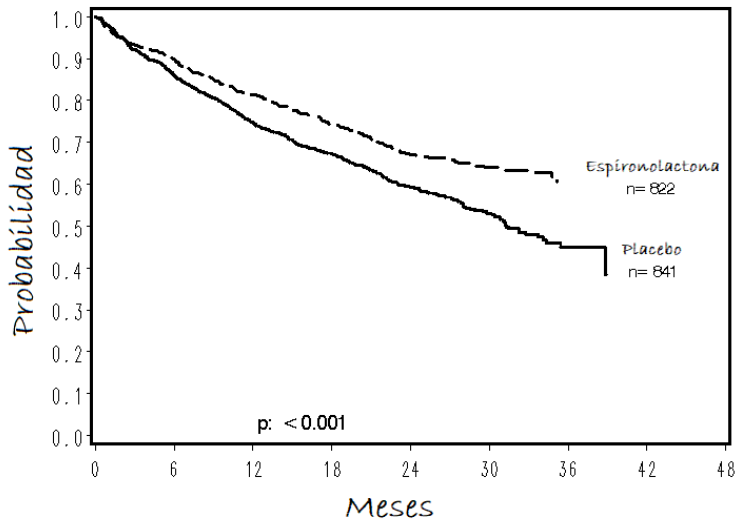
Mutagénesis
La espironolactona y el canrenoato de potasio no produjeron efectos mutagénicos significativos en bacterias u hongos. Sin activación metabólica, tanto la espironolactona como el canrenoato de potasio no han mostrado ser mutagénicos en pruebas con mamíferos *in vitro*. Con activación metabólica, 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 canrenoato 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.

Problemas de Fertilidad
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 vía 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS
Insuficiencia cardiaca
El estudio aleatorizado de evaluación de Aldactone (*Randomized Aldactone Evaluation Study,* RALES) fue un estudio doble ciego controlado con placebo del efecto de la espironolactona en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca altamente sintomática y fracción de eyección reducida. Para participar, los pacientes debain tener una fracción de eyección ≤ 35%, antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase IV según la NYHA dentro de los 6 meses previos al estudio e insuficiencia cardíaca de clase III-IV al momento de la aleatorización. Se excluyó a

los pacientes con un valor de creatinina sérica basal > 2,5 mg/dl o un aumento reciente del 25% o un valor de potasio sérico basal > 5,0 mEq/l.
Las visitas de seguimiento y las mediciones de laboratorio (incluido el potasio y la creatinina en suero) se realizaron cada cuatro semanas durante las primeras 12 semanas, luego cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses.
La dosis inicial de espironolactona fue de 25 mg una vez al día. A los pacientes intolerantes al régimen de dosificación inicial se les redujo la dosis a un comprimido de 25 mg día por medio de una a cuatro semanas. Los pacientes que fueron tolerantes a un comprimido al día a las 8 semanas, se les pueden aumentar su dosis a 50 mg diarios a discreción del investigador. La dosis diaria promedio al final del estudio de espironolactona para los pacientes aleatorizados fue de 26 mg.
Se aleatorizaron 1663 pacientes en una relación 1:1 para recibir espironolactona o placebo. El 87% de los pacientes eran caucásicos, 7% de raza negra, 2% asiáticos. El 73% eran hombres y la edad media era de 67 años. La fracción de eyección mediana era del 26%. El 70% eran NYHA clase III y el 29% clase IV. La etiología de la insuficiencia cardíaca fue isquémica en el 55% de los pacientes y no isquémica en el 45%. Hubo antecedentes de infarto de miocardio en el 28%, de hipertensión en el 24% y de diabetes en el 22%. La mediana de la creatinina sérica basal fue de 1,2 mg/dL y la mediana del clearance de creatinina basal fue de 57 ml/min.
Al inicio, el 100% de los pacientes estaban tomando un diurético del asa y 95% un inhibidor de la ECA.
Otros medicamentos que se usaron en distintos momentos del estudio incluyeron los siguientes: digoxina (78%), anticoagulantes (58%), aspirina (43%) y beta bloqueantes (15%).
El criterio primario de valoración en el estudio RALES fue el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa. El estudio se terminó en forma anticipada, tras una mediana de seguimiento de 24 meses, debido al significativo beneficio en la mortalidad detectado en un análisis provisional planificado.
La espironolactona redujo el riesgo de muerte en un 30% en comparación con el placebo (p <0,001; intervalo de confianza del 95%, de 18% a 40%). También redujo el riesgo de muerte cardíaca, en principio por muerte súbita y luego por muerte por insuficiencia cardíaca progresiva en un 31% en comparación con el placebo (p <0,001; intervalo de confianza del 95%, de 18% a 42%).
La espironolactona también redujo el riesgo de hospitalización por causas cardíacas (definidos como empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, angina, arritmia ventricular o infarto de miocardio) en un 30% (p <0,001, intervalo de confianza del 95%, de 18% a 41%).
Las curvas de supervivencia por grupo tratado se muestran en la figura 1

Figura 1: Supervivencia por grupo tratado en RALES



Log-rank p: <0,001

Los coeficientes de riesgo de mortalidad para algunos subgrupos se muestran en la Figura 2.
El efecto favorable de la espironolactona en la mortalidad fue similar para ambos sexos y todos los grupos de edad, excepto los pacientes menores de 55 años. Hubo muy pocos que no eran de raza caucásica en RALES para evaluar

si los efectos difieren según la raza. El beneficio de la espironolactona pareció mayor en pacientes con bajos niveles de potasio sérico basales y menor en pacientes con fracciones de eyección <0,2. Estos análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela.

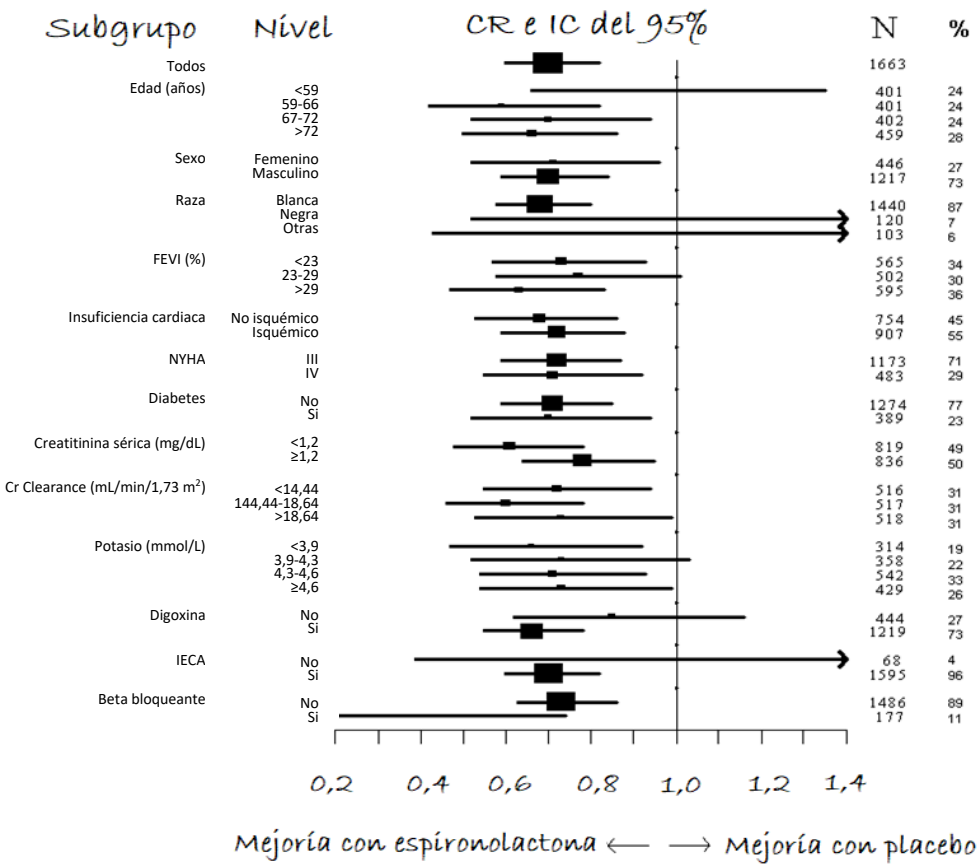


Figura 2: Coeficientes de riesgo de mortalidad por cualquier causa por subgrupo en RALES

Figura 2: El tamaño de cada cuadro es proporcional al tamaño de la muestra, así como a la tasa de eventos. FEVI denota fracción de eyección ventricular izquierda, Cr Clearance denota clearance de creatinina y IECA denota inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Hipertensión

La respuesta a la dosis de espironolactona para la hipertensión no se ha caracterizado bien. En pacientes con hipertensión, se han observado disminuciones en la presión arterial sistólica a dosis que varían de 25 a 100 mg/día. Las dosis superiores a 100 mg/día generalmente no proporcionan reducciones adicionales en la presión arterial (ver Posología y Modo de Administración)

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Consideraciones generales

ALDACTONE-A puede ser ingerido con o sin comida, pero debe ingerirse consistentemente con respecto a la comida (ver Propiedades Farmacológicas).

Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca

El tratamiento debe iniciarse con Aldactone-A 25 mg una vez por día si el potasio sérico del paciente es ≤ 5,0 mEq/l y su creatinina sérica es de ≤ 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 desarrollan hiperpotasemia con la dosis de 25 mg una vez por día, se les podrá reducir la dosis a 25 mg día por medio (ver Advertencias y Precauciones). En

pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 30 y 50 ml/min/1,73m^2, se puede considerar iniciar la terapia con 25 mg día por medio, a cause del riesgo de desarrollar hiperpotasemia (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Tratamiento de la hipertensión esencial
La dosis recomendada es de 25-100 mg de ALDACTONE-A, administrada ya sea en dosis simples o divididas. La dosis puede aumentarse gradualmente con intervalos de 2 semanas. Las dosis mayores a 100 mg/kg en general no generan reducción adicional de la presión sanguínea.

Tratamiento del edema
En pacientes con cirrosis, inicie la terapia en un hospital y ajuste la dosis lentamente (ver Uso en Poblaciones Específicas). Se recomienda una dosis diaria inicial de 100 mg de espironolactona administrada en dosis simples o divididas, que pueden variar de 25 a 200 mg diarios. Cuando se utiliza solamente como diurético, la espironolactona 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.

Tratamiento del hiperaldosterismo primario
Después de que el diagnóstico de hiperaldosteronismo ha sido establecido por medio de procedimientos más definitivos puede administrarse ALDACTONE-A en dosis de 100-400 mg durante la preparación preoperatoria. Para los pacientes que no son candidatos a la cirugía, Aldactone-A puede emplearse para terapia prolongada de mantenimiento en la dosis eficaz más baja determinada para cada paciente en forma individual.

Diagnóstico y tratamiento de hiperaldosteronismo primario
ALDACTONE-A 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 Aldactone-A durante 3 ó 4 semanas. La corrección de la hipopotasemia y de la hipertensión proporciona evidencias presuntivas para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- **Prueba corta:** Se administra una dosis diaria de 400 mg de Aldactone-A durante 4 días. Si el potasio sérico se eleva durante la administración de Aldactone-A pero decrece cuando se suspende Aldactone-A debe considerarse el diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

CONTRAINDICACIONES
- Insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria
- Hiperpotasemia
- Enfermedad de Addison
- Hipersensibilidad a la espironolactona o alguno de los componentes de la formulación.
- Administración concomitante con eplerenona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Hiperpotasemia
ALDACTONE-A puede causar hiperpotasemia. El riesgo se incrementa a causa de insuficiencia de la función renal o el uso concomitante de suplementos de potasio, substitutos de sales que contengan potasio o medicamentos que aumenten el potasio, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ver Interacciones Medicamentosas).
Controle el potasio sérico dentro de 1 semana de iniciación o ajuste de ALDACTONE-A y regularmente a partir de entonces. Es posible que se necesite un control más frecuente cuando ALDACTONE-A se administra con otros medicamentos que causan hiperpotasemia o en pacientes con insuficiencia renal.
Si se produce hiperpotasemia, disminuya la dosis o interrumpa ALDACTONE-A y trate la hiperpotasemia.

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 escasez de sal o aquellos que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II. El empeoramiento de la función renal también

puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, cisplatino y AINEs). Monitoree el estado del volumen y la función renal periódicamente.

Anormalidades metabólicas y de los electrolitos
Además de causar hiperpotasemia, ALDACTONE-A puede causar hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, alcalosis hipoclorémica e hiperglucemia. Puede ocurrir hiperuricemia asintomática y rara vez deriva en gota. Controle periódicamente los electrolitos séricos, el ácido úrico y la glucosa en sangre.

Ginecomastía
ALDACTONE-A puede causar ginecomastía. En el estudio RALES, los pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con una dosis media de 26 mg de espironolactona una vez al día, alrededor del 9% de los sujetos masculinos, desarrollaron ginecomastía. El riesgo de desarrollar ginecomastia tiene un aumento dosis dependiente con un inicio que varia ampliamente, desde 1 a 2 meses hasta un año. La ginecomastia es normalmente reversible.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Medicamentos y suplementos que aumentan el potasio sérico
El uso concomitante de ALDACTONE-A con suplementos del potasio o medicamentos que aumentan el potasio, puede resultar en hiperpotasemia severa. Como regla general, discontinuar los suplementos de potasio en pacientes con insuficiencia cardiaca que comienzan con ALDACTONE-A (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas). Controlar los niveles de potasio sérico cuando se administren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o se altera la terapia con bloqueadores de los receptores de angiotensina en pacientes que reciben ALDACTONE-A.
Ejemplo de medicamentos que pueden aumentar el potasio incluyen:
- Inhibidores de la ECA
- Bloqueadores de los receptores de angiotensina
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs)
- Heparina y heparina de bajo peso molecular
- Trimetoprima

Litio
Como otros agentes diuréticos, ALDACTONE-A reduce el clearance renal del litio y contribuyen a un riesgo alto de toxicidad por litio. Controlar los niveles de litio periódicamente cuando se coadminisitra ALDACTONE-A (ver Propiedades Farmacológicas).

Medicamentos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs)
En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético e antihipertensivo de los diuréticos. Por lo tanto, cuando se utiliza Aldactone-A concomitantemente con un AINE, se debe controlar de cerca para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado (ver Propiedades Farmacológicas)

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

Colestiramina
Se ha informado acidosis metabólica hipercalémica en pacientes que recibían espironolactona concomitantemente con colestiramina.

Acido acetilsalicílico
El ácido acetilsalicílico puede reducir la eficacia de la espironolactona. Por lo tanto, cuando ALDACTONE-A y el ácido acetilsalicílico se usan concomitantemente, es posible que ALDACTONE-A deba ajustarse a una dosis de

mantenimiento más alta y se debe observar de cerca al paciente para determinar si se obtiene el efecto diurético deseado (ver Propiedades Farmacológicas).

Abiraterona
La espironolactona se une al receptor de andrógenos y puede aumentar los niveles de antígeno prostático específico (APE) en pacientes con cáncer de próstata tratados con abiraterona. No se recomienda el uso concomitante de espironolactona y abiraterona.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS
Embarazo
Resumen de Riesgos
Según el mecanismo de acción y los hallazgos en estudios con animales, la espironolactona puede afectar la diferenciación sexual del macho durante la embriogénesis (ver Datos). Los estudios embriofetales de ratas informan de feminización de fetos masculinos y disfunción endocrina en mujeres expuestas a espironolactona en el útero. Los datos disponibles limitados de informes de casos publicados y series de casos no demostraron una asociación de malformaciones mayores u otros resultados adversos del embarazo con espironolactona. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con insuficiencia cardíaca, cirrosis e hipertensión mal controlada durante el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). Debido al riesgo potencial para el feto masculino debido a las propiedades antiandrogénicas de la espironolactona y los datos en animales, evite la espironolactona 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 defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones Clinicas
Riesgo materno y/o embrionario/fetal 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, aumentando 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. Controle de cerca a las pacientes embarazadas para desestabilizar su insuficiencia cardíaca.
Las mujeres embarazadas con cirrosis sintomática generalmente tienen malos resultados, incluyendo 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 ser cuidadosamente monitoreadas y manejadas en consecuencia.
La hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones del parto (por ejemplo, necesidad de cesárea y hemorragia posparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina.

Datos
Datos en animales
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 anti-androgénica 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 endócrina, que persistieron durante la adultez.

ALDACTONE-A tiene efectos endócrinos conocidos en animales, que incluyen efectos progestacionales y antiandrogénicos.

Lactancia

Resumen de Riesgos

La espironolactona no está presente en la leche materna; sin embargo, los datos limitados en una mujer lactante a los 17 días postparto 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 la espironolactona; sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo en un niño amamantado. No hay datos sobre los efectos de la 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 por la espironolactona o por la afección materna subyacente.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso en Geriatría

ALDACTONE-A se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, controle la función renal.

Uso en Insuficiencia Renal

ALDACTONE-A se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia. Monitoree de cerca el potasio.

Uso en Insuficiencia Hepática

ALDACTONE-A puede causar alteraciones repentinas del equilibrio de líquidos y electrolitos que pueden precipitar en una función neurológica deteriorada, empeorando la encefalopatía hepática y el coma en pacientes con enfermedad hepática con cirrosis y ascitis. En estos pacientes, inicie ALDACTONE-A en el hospital (Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas)

El clearance de espironolactona y sus metabolitos se reduce en pacientes con cirrosis. En pacientes con cirrosis, comience con la dosis inicial más baja y ajuste lentamente (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del prospecto:

- Hiperpotasemia (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipotensión y empeoramiento de la función renal (ver Advertencias y Precauciones)
- Anomalías electrolíticas y metabólicas (ver Advertencias y Precauciones)
- Ginecomastia (ver Advertencias y Precauciones)
- Deterioro de la función neurológica/coma en pacientes con insuficiencia hepática, cirrosis y ascitis (ver Uso en Poblaciones Específicas)

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de espironolactona se identificaron en ensayos clínicos o informes posteriores a la comercialización. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Digestivas

Sangrado gástrico, úlcera, gastritis, diarrea y calambres, náuseas, vómitos,

Reproductivas

Disminución de la libido, incapacidad para lograr y mantener la erección, irregularidades menstruales o amenorrea, hemorragias postmenopáusicas, dolor en las mamas y en los pezones.

Hematológicas
Leucopenia (incluso agranulocitosis) y trombocitopenia.

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

Metabolismo
Hiperpotasemia, desequilibrio electrolítico (ver Advertencias y Precauciones), hiponatremia, hipovolemia

Músculoesqueletico
Calambres en las piernas

Sistema Nervioso/Psiquiátricos
Letargo, confusión mental, ataxia, mareos, cefalea, adormecimiento

Hígado/Biliares
Se informaron muy pocos casos de toxicidad colestática/hepatocelular combinadas, con un caso fatal, con la administración de espironolactona

Renales
Disfunción renal, (incluyendo insuficiencia renal).

Piel
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), alopecia, prurito.

SOBREDOSIFICACIÓN
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, hiperpotasemia o coma hepático en pacientes con trastornos hepáticos graves, pero es improbable que ocurran a causa de una sobredosis aguda. Puede presentarse hiperpotasemia, en particular en pacientes con deterioro de la función renal.

Tratamiento
Inducción del vómito o evacuación del estómago por lavado. No existe antídoto específico.
El tratamiento debe ser complementario para mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales. Los pacientes que tienen insuficiencia renal puede desarrollar hiperpotasemia. En esos casos, discontinuar ALDACTONE-A
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONSERVACION
Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 30 ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACION
Aldactone-A 25 mg: Envases con 20, 30 y 60 comprimidos.

Aldactone-A 50 mg: Envases con 30 comprimidos.
Aldactone-A 100 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos.

Argentina - Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 28.382
PFIZER S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Farmacéutica, María Cecilia Lezcano

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono 08002667902

Fecha última revisión: …/…/…
LPD: 28/Diciembre/2022

En Uruguay:
Importado por: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 – Of. 504 – WTC Torre IV - Montevideo.
D.T. Q.F. Laura Conti
En caso de Intoxicación, comunicarse con el CIAT: Tel 1722