

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### **Aldactone 100<sup>®</sup>** Espironolactona Tabletas **100 mg**

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ALDACTONE 100<sup>®</sup>

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Espironolactona

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

##### Tabletas

Cada tableta contiene:

Espironolactona	100 mg
Excipiente cbp	1 tableta

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Espironolactona está indicada para lo siguiente:

- Hipertensión esencial.
- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar), incluyendo insuficiencia cardíaca severa (NYHA Clase III-IV) para incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización cuando es usada además en terapia estándar.
- Condiciones en las cuales puede estar presente el hiperaldosteronismo primario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome nefrótico, y otras condiciones edematosas (solas o en combinación con terapia estándar).
- Hipocalemia/hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento concomitante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- Manejo de hirsutismo.

#### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

##### Propiedades Farmacocinéticas.

La espironolactona se metaboliza rápida y extensamente. Los productos que contienen azufre son los metabolitos predominantes y se piensa que son los principales responsables, junto con la espironolactona, de los efectos terapéuticos del fármaco. Los siguientes datos farmacocinéticos se obtuvieron de 12 voluntarios sanos luego de la administración de 100 mg de espironolactona al día para 15 días. Al 15º día, la espironolactona se dio de inmediato después de un desayuno bajo en grasa y luego se extrajo la muestra de sangre.

	<b>Factor de acumulación: ABC (0-24 horas, Día 15)/ABC (0-24 horas, Día 1)</b>	<b>Media de la concentración sérica pico</b>	<b>Media (DE) de la vida media posterior al estado de equilibrio</b>
7- $\alpha$ -(tiometil) espirolactona	1,25	391 ng/mL a las 3,2 horas	13,8 horas (6,4) (terminal)
6- $\beta$ -hidroxi-7- $\alpha$ - (tiometil) espirolactona	1,50	125 ng/mL a las 5,1 horas	15,0 horas (4,0) (terminal)
Canrenona	1,41	181 ng/mL a las 4,3 horas	16,5 horas (6,3) (terminal)
Espironolactona	1,30	80 ng/mL a las 2,6 horas	Aproximadamente 1,4 horas (0,5) ( $\beta$ vida media)

No se conoce la actividad farmacológica de los metabolitos de la espironolactona en la especie humana. No obstante, en la rata adrenalectomizada las actividades antimineralocorticoide de los metabolitos canrenona (C), 7- $\alpha$ -(tiometil) espirolactona (TMS), y 6- $\beta$ -hidroxi-7- $\alpha$ -(tiometil) espirolactona (HTMS), con respecto a la espironolactona, fueron de 1.10, 1.28, y 0.32, respectivamente. Con respecto a la espironolactona, sus afinidades de unión a los receptores de aldosterona en cortes de riñón de rata fueron de 0.19, 0.86, y 0.06, respectivamente.

En humanos, las potencias de TMS y 7- $\alpha$ -tiospirolactona para invertir los efectos del mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, en la composición de electrolitos urinarios fue de 0.33 y 0.26, respectivamente, con respecto a la espironolactona. Sin embargo, debido a que las concentraciones de estos esteroides en el suero no fueron determinadas, su absorción incompleta y/o metabolismo de primer-paso no pudieron ser descartados como una razón de sus reducidas actividades *in vivo*.

La espironolactona y sus metabolitos se encuentran unidos en más de 90% a las proteínas plasmáticas. Los metabolitos son excretados principalmente en la orina y en segundo lugar por la bilis.

El efecto de los alimentos sobre la absorción de la espironolactona se valoró en un estudio de dosis única en nueve voluntarios sanos libres de fármaco. El alimento aumentó la biodisponibilidad de la espironolactona sin metabolizar en casi 100%. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

#### **Propiedades Farmacodinámicas.**

**Mecanismo de Acción:** La espironolactona es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, que actúa principalmente a través de la unión competitiva con los receptores en el lugar de intercambio de sodio-potasio dependiente de la aldosterona en el túbulo contorneado distal. La espironolactona causa un aumento en la cantidad de sodio y agua que son excretadas mientras que el potasio es retenido. La espironolactona actúa como un diurético y como un antihipertensivo por medio de este mecanismo. Puede administrarse sola o con otros agentes diuréticos que actúan más proximalmente en el túbulo.

**Actividad Antagonista de la Aldosterona:** El aumento de los niveles del mineralocorticoide aldosterona se encuentra presente en el hiperaldosteronismo primario y secundario. Los estados edematosos en los cuales el aldosteronismo secundario suele estar involucrado incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, y síndrome nefrótico. Al competir con la aldosterona por los sitios receptores, la espironolactona brinda un tratamiento efectivo para edema y ascitis en esas condiciones. La espironolactona contrarresta el aldosteronismo secundario inducido por la disminución de volumen y la pérdida asociada de sodio causada por la terapia diurética activa.

La espironolactona es eficaz para bajar la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con hiperaldosteronismo primario. También es eficaz en casi todos los casos de hipertensión esencial, a pesar del hecho de que la secreción de aldosterona puede estar dentro de los límites normales en la hipertensión esencial benigna.

No se ha demostrado que la espironolactona eleve el ácido úrico sérico, precipite ataques de gota, o a altere el metabolismo de los carbohidratos.

**Insuficiencia Cardíaca Grave:** RALES en inglés fue un estudio multinacional, doble-ciego en 1663 pacientes con una fracción de eyección de  $\leq 35\%$ , antecedentes de insuficiencia cardíaca Clase IV de la NYHA dentro de los 6 meses anteriores, e insuficiencia cardíaca Clases III-IV en el momento de la asignación aleatoria. Se exigió que todos los pacientes estuvieran tomando un diurético de asa y, si lo toleraban, un inhibidor de la ECA. Se excluyeron los pacientes que tenían una creatinina sérica inicial de  $>2,5$  mg/dL o un aumento reciente de 25% o un potasio sérico inicial de  $>5,0$  mEq/L. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 a espironolactona 25 mg por vía oral una vez al día o placebo idéntico. A los pacientes que toleraron 25 mg una vez al día se les aumentó la dosis hasta 50 mg una vez al día según indicación clínica. Los pacientes que no toleraron 25 mg una vez diariamente recibieron una disminución de la dosis a 25 mg en días alternos. El objetivo primario del RALES fue el tiempo hasta la muerte por todas las causas. El estudio RALES se terminó anticipadamente, después de un seguimiento promedio de 24 meses, porque se detectó un significativo beneficio sobre la mortalidad en un análisis interino programado. La espironolactona redujo el riesgo de muerte en 30% comparado con placebo ( $p < 0,001$ ; intervalo de confianza de 95% de 18% - 40%). La espironolactona redujo el riesgo de muerte cardíaca, sobre todo la muerte súbita primaria y la muerte por insuficiencia cardíaca progresiva en 31% comparada con placebo ( $p < 0,001$ ; intervalo de confianza de 95% 18% - 42%).

La espironolactona también redujo el riesgo de hospitalización por causas cardíacas (definidas como empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, angina, arritmias ventriculares o infarto de miocardio) en 30% ( $p < 0,001$  intervalo de confianza de 95% 18% a 41%). Los cambios en la clase NYHA fueron más favorables con la espironolactona: en el grupo de espironolactona, la clase NYHA al final del estudio mejoró en 41% de los pacientes y empeoró en 38% comparado con placebo donde hubo mejoría en 33% y empeoramiento en 48% ( $p < 0,001$ ).

## 6. CONTRAINDICACIONES

Espironolactona está contraindicada en pacientes con las siguientes características:

- insuficiencia renal aguda, compromiso renal significativo, anuria,
- enfermedad de Addison,
- hipercalemia
- hipersensibilidad a espironolactona,
- uso concomitante de eplerenona.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

El uso concomitante de espironolactona con otros diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de angiotensina II, bloqueadores de aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular, u otras condiciones o medicamentos conocidos por causar hipercalemia, o suplementos de potasio, una dieta rica en potasio, o sustitutos de sal que contengan potasio, pueden conducir a hipercalemia severa.

Se recomienda la estimación periódica de los electrolitos séricos debido a la posibilidad de hipercalemia, hiponatremia y posible elevación temporal del nitrógeno ureico en sangre (BUN, blood urea nitrogen, por sus siglas en inglés), sobre todo en pacientes geriátricos y/o pacientes con función renal o hepática deteriorada pre-existente.

Se ha reportado que ocurre somnolencia y mareo en algunos pacientes. Se recomienda precaución cuando se maneja u opera maquinaria hasta que la respuesta al tratamiento inicial se haya determinado.

Se ha reportado que ocurre acidosis metabólica hiperclorémica reversible, normalmente en asociación con hipercalemia, en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, aun cuando la función renal sea normal.

**Hipercalemia en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Severa**

La hipercalemia puede ser fatal. Es crítico el monitoreo y manejo de potasio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que reciben espironolactona. Se debe evitar el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio. Se debe evitar el uso de suplementos orales de potasio en pacientes con potasio sérico > 3.5 mEq/L. Se recomienda el monitoreo de potasio y creatinina una semana después del inicio o incremento de la dosis de espironolactona, mensualmente para los tres primeros meses, luego trimestralmente durante un año y después cada 6 meses. Se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento cuando el potasio sérico sea > 5 mEq/L o la creatinina sérica sea > 4 mg/dL. (Ver sección **Dosis y vía de administración, Insuficiencia cardíaca severa alineada con la terapia estándar (NYHA Clase III-I, por sus siglas en inglés New York Heart Association)**)

**8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Espironolactona estuvo libre de efectos teratogénicos en ratones. Los conejos que recibieron espironolactona mostraron una tasa de concepción reducida, una tasa de resorción elevada y un menor número de nacimientos vivos. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas a las que se les administraron dosis altas, pero se reportó de manera limitada la hipoprolactinemia relacionada con la dosis y peso disminuido de la próstata ventral y de la vesícula seminal en los machos, y una secreción aumentada de hormona luteinizante y aumento de peso de los ovarios y del útero en las hembras. Se reportó la feminización de los genitales externos de los fetos macho en otro estudio en ratas.

No hay estudios en mujeres embarazadas. La espironolactona debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Canrenona, un metabolito principal (y activo) de espironolactona, aparece en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial desconocido de los efectos adversos en el bebé que está lactando, se debe tomar una decisión acerca de dejar la lactancia o dejar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Se han reportado los siguientes eventos adversos en asociación con el tratamiento con espironolactona:

Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento	
Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Tumores benignos, malignos y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Tumores benignos de mama (hombres)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipercalemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión, trastorno de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, trastorno gastrointestinal

Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento	
Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, erupción, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), alopecia, hipertrichosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Ginecomastia, dolor en las mamas (hombres), trastorno menstrual, dolor en las mamas (mujeres)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar general

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El uso concomitante de espironolactona con medicamentos conocidos por causar hipercalcemia puede provocar hipercalcemia severa.

Espironolactona puede tener un efecto aditivo cuando se administra concomitantemente con otros diuréticos y agentes antihipertensivos. Podría ser necesario reducir la dosis de estos fármacos cuando se agregue espironolactona al régimen de tratamiento.

Espironolactona reduce la capacidad de respuesta vascular a norepinefrina. Se debe tener cuidado en el manejo de pacientes sometidos a anestesia mientras estén siendo tratados con espironolactona.

Se ha demostrado que espironolactona aumenta la vida media de digoxina.

Se ha demostrado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, indometacina, y ácido mefenámico pueden atenuar la eficacia natriurética de los diuréticos a partir de la inhibición de la síntesis intrarrenal de prostaglandinas y que atenúan el efecto diurético de espironolactona.

Espironolactona incrementa el metabolismo de antipirina.

Espironolactona puede interferir con los ensayos de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

La acidosis metabólica hipercalémica se ha reportado en pacientes a los que se les administra espironolactona de manera simultánea con cloruro de amonio o colestiramina.

La co-administración de espironolactona con carbenoxolona puede resultar en una eficacia disminuida de cualquiera de los agentes.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Han aparecido en la literatura varios reportes de posible interferencia por espironolactona con radioinmunoensayo de digoxina, o sus metabolitos. Ni el alcance ni el potencial clínico de importancia de la interferencia han sido debidamente establecidos.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:** Se ha demostrado que la espironolactona administrada por vía oral es tumorigénica en estudios donde se administra de administración en la dieta en ratas, manifestándose sus efectos de proliferación en los órganos endócrinos y el hígado. En un estudio de 18 meses de duración en que se usaron dosis de cerca de 50, 150 y 500 mg/kg/día de espironolactona, se detectaron aumentos estadísticamente significativos en los adenomas benignos de la tiroides y los testículos y, en ratas macho, un aumento relacionado con la dosis en los cambios proliferativos en el hígado (incluido hepatocitomegalia y nódulos hiperplásicos). En un estudio de 24 meses en el cual a la misma cepa de ratas se les administraron dosis de cerca de 10, 30, 100 y 150 mg/kg/día de espironolactona, el intervalo de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos en adenomas hepatocelulares y tumores de células intersticiales del testículo en los machos, y aumentos significativos en adenomas y carcinomas de células foliculares de tiroides en ambos sexos. También hubo un aumento estadísticamente significativo, pero no relacionado con la dosis, en los pólipos estromales benignos del endometrio en las hembras.

Una incidencia relacionada con la dosis (por encima de 20 mg/kg/día) de leucemia mielocítica se observó en ratas a las que se les administraron dosis diarias de canrenoato de potasio (un compuesto químicamente parecido a la espironolactona y cuyo metabolito primario, la canrenona, también es un producto principal de la espironolactona en la especie humana) durante un periodo de 1 año. En estudios de 2 años en ratas, la administración oral de canrenoato de potasio se asoció con leucemia mielocítica y tumores hepáticos, tiroideos, testiculares y mamarios.

Ni la espironolactona ni el canrenoato de potasio tuvieron efectos mutagénicos en pruebas en las que se usaron bacterias o levaduras. En ausencia de activación metabólica, no se ha demostrado que la espironolactona o el canrenoato de potasio sean mutagénicos en pruebas *in vitro* en mamíferos. En presencia de activación metabólica, se ha informado que la espironolactona es negativa en algunas pruebas de mutagenicidad en mamíferos *in vitro* y no concluyente (pero ligeramente positiva) para mutagenicidad en otras pruebas en mamíferos *in vitro*. En presencia de activación metabólica, el canrenoato de potasio ha demostrado dar un resultado positivo en la prueba de mutagenicidad en algunos mamíferos en pruebas *in vitro*, no ha sido concluyente en otros, y ha sido negativa en otros.

En un estudio de reproducción en tres camadas en las cuales las ratas hembra recibieron las dosis de 15 y 50 mg/kg/día de espironolactona en la alimentación, no se presentaron efectos sobre el apareamiento y la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en la incidencia de cachorros mortinatos con 50 mg/kg/día. Cuando se inyectó a ratas hembra (100 mg/kg/día durante 7 días, *i.p.*), se encontró que la espironolactona aumentó la duración del celo al prolongar el estro durante el tratamiento e inducir un estro constante durante un periodo de observación de 2 semanas después del tratamiento. Estos efectos se asociaron con un retardo del desarrollo de los folículos ováricos y una reducción de los niveles circulantes de estrógenos, lo cual se esperaba que afectara el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. La espironolactona (100 mg/kg/día), administrada *i.p.* a ratones hembra durante un periodo de cohabitación de 2 semanas con machos no tratados, redujo el número de ratones apareados que concibieron (se demostró que el efecto fue causado por una inhibición de la ovulación) y se redujo el número de embriones implantados en las ratonas que quedaron preñadas (se demostró que el efecto fue causado por una inhibición de la implantación), y con 200 mg/kg, también aumentó el periodo de latencia hasta el apareamiento.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para adultos, la dosis diaria puede administrarse en dosis divididas o como una dosis diaria única.

#### **Hipertensión esencial:**

La dosis usual en adultos es de 50 mg/día a 100 mg/día, que para casos difíciles o severos puede aumentar gradualmente a intervalos de 2 semanas hasta 200 mg/día. El tratamiento debe continuarse por lo menos 2 semanas para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento. La dosis debe ajustarse según sea necesario.

**Insuficiencia cardiaca congestiva:**

Se recomienda una dosis inicial diaria de 100 mg de espironolactona administrada una vez o en dosis divididas, pero puede ir de 25 mg a 200 mg diariamente. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.

**Para insuficiencia cardiaca severa en conjunto con tratamiento estándar (Clase III-IV NYHA):**

Con base en el estudio aleatorizado de evaluación de Aldactone (RALES), el tratamiento de espironolactona en conjunto con tratamiento estándar debe de iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día cuando se uso junto con la terapia estándar en pacientes con potasio sérico 5.0 mEq/L y creatinina sérica <2.5 mg/dL. A los pacientes que toleraron 25 mg una vez al día puede incrementar su dosis a 50 mg una vez al día como se indica clínicamente. Los pacientes que no toleraron 25 mg una vez al día, pueden reducir su dosis a 25 mg cada tercer día. (Ver sección **Precauciones generales**: Hipercalemia en Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Severa.)

**Cirrosis:**

Si la relación Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> es mayor de 1.0, la dosis usual en adultos es de 100 mg/día. Si la relación es menor de 1.0, la dosis usual en adultos es de 200 mg/día a 400 mg/día. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.

**Síndrome nefrótico:**

La dosis usual en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día. No se ha demostrado que la espironolactona afecte al proceso patológico básico, y su uso se aconseja sólo si otro tratamiento no es efectivo.

**Edema en niños:**

La dosis inicial es de 3 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. La dosificación debe ajustarse con base a la respuesta y la tolerancia. Si es necesario se puede preparar una suspensión pulverizando las tabletas de Aldactone con unas cuantas gotas de glicerina y agregando jarabe de cereza. Tal suspensión es estable por 1 mes cuando se refrigera.

**Hipocalemia/Hipomagnasemia:**

25 mg a 100 mg diarios pueden ser útiles en el tratamiento de hipocalemia y/o hipomagnasemia inducida por diuréticos cuando los suplementos orales de potasio y/o magnesio son considerados como inadecuados.

**Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario:**

Espironolactona puede emplearse como medida diagnóstica inicial para proporcionar evidencia presuntiva de hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes estén bajo una dieta normal.

*Prueba larga:* Dosis diaria en adultos de 400 mg por 3 a 4 semanas.

La corrección de la hipocalemia y la hipertensión proporciona evidencia presuntiva o el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

*Prueba corta:* Dosis diaria en adultos de 400 mg por 4 días. Si el potasio sérico aumenta durante la administración de espironolactona, pero cae cuando se deja de tomar espironolactona, se debe considerar un diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

**Tratamiento Pre-Operatorio a corto plazo del hiperaldosteronismo primario:**

Después de que se ha establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo mediante procedimientos de prueba más definitivos, la espironolactona puede administrarse en dosis diarias de 100 mg a 400 mg en preparación para cirugía. Para pacientes que no son considerados candidatos para la cirugía, la espironolactona puede emplearse para la terapia de mantenimiento a largo plazo a la dosis efectiva más baja determinada para el paciente individual.

**Manejo del hirsutismo:**

La dosis usual es de 100 mg/día a 200 mg/día, de preferencia dividiendo la dosis

**14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La sobredosis aguda puede manifestarse mediante náusea, vómito, somnolencia, confusión mental, salpullido maculopapular o eritematoso, o diarrea. Puede ocurrir desequilibrio hidroelectrolítico y deshidratación. No hay un antídoto específico. El uso de espironolactona debe suspenderse y restringir la ingestión de potasio (incluyendo las fuentes provenientes de la dieta).

**15. PRESENTACIONES**

Caja con 30 tabletas de 100 mg.

**16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.  
Protéjase de la luz

**17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se deje al alcance de los niños.  
Su venta requiere receta médica.  
No se use en el durante el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

**18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México.

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA: 87911 SSA**  
® Marca Registrada

**Clave de IPP: 183300415J0115**  
**Fecha de aprobación: 05-Feb-19**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	11/JUL/18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	23-Julio-2018
<b>Médico que revisó :</b>	Dra. Georgina Chi Lem
<b>Fecha de revisión:</b>	17 /Julio/ 2018
<b>Referencia:</b>	CDS 01/Junio/2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 9.Reacciones secundarias y adversas, 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento y 17. Leyendas de protección.



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Aldactone 100<sup>®</sup>**  
Espironolactona  
Tabletas  
100 mg

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ALDACTONE 100<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Espironolactona

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas

Cada tableta contiene:

Espironolactona	100 mg
Excipiente cbp	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Espironolactona está indicada para lo siguiente:

- Hipertensión esencial.
- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar), incluyendo insuficiencia cardíaca severa (NYHA Clase III-IV) para incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización cuando es usada además en terapia estándar.
- Condiciones en las cuales puede estar presente el hiperaldosteronismo primario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome nefrótico, y otras condiciones edematosas (solas o en combinación con terapia estándar).
- Hipocalcemia/hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento concomitante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- Manejo de hirsutismo.

### 5. CONTRAINDICACIONES

Espironolactona está contraindicada en pacientes con las siguientes características:

- insuficiencia renal aguda, compromiso renal significativo, anuria,
- enfermedad de Addison,
- hipercalemia
- hipersensibilidad a espironolactona,
- uso concomitante de eplerenona.

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

El uso concomitante de espironolactona con otros diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), fármacos antiinflamatorios no

esteroides, antagonistas de angiotensina II, bloqueadores de aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular, u otras condiciones o medicamentos conocidos por causar hipercalemia, o suplementos de potasio, una dieta rica en potasio, o sustitutos de sal que contengan potasio, pueden conducir a hipercalemia severa.

Se recomienda la estimación periódica de los electrolitos séricos debido a la posibilidad de hipercalemia, hiponatremia y posible elevación temporal del nitrógeno ureico en sangre (BUN, blood urea nitrogen, por sus siglas en inglés), sobre todo en pacientes geriátricos y/o pacientes con función renal o hepática deteriorada pre-existente.

Se ha reportado que ocurre somnolencia y mareo en algunos pacientes. Se recomienda precaución cuando se maneja u opera maquinaria hasta que la respuesta al tratamiento inicial se haya determinado.

Se ha reportado que ocurre acidosis metabólica hiperclorémica reversible, normalmente en asociación con hipercalemia, en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, aun cuando la función renal sea normal.

#### **Hipercalemia en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Severa**

La hipercalemia puede ser fatal. Es crítico el monitoreo y manejo de potasio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que reciben espironolactona. Se debe evitar el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio. Se debe evitar el uso de suplementos orales de potasio en pacientes con potasio sérico > 3.5 mEq/L. Se recomienda el monitoreo de potasio y creatinina una semana después del inicio o incremento de la dosis de espironolactona, mensualmente para los tres primeros meses, luego trimestralmente durante un año y después cada 6 meses. Se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento cuando el potasio sérico sea > 5 mEq/L o la creatinina sérica sea > 4 mg/dL. (Ver sección **Dosis y vía de administración, Insuficiencia cardíaca severa alineada con la terapia estándar (NYHA Clase III-I, por sus siglas en inglés New York Heart Association)**)

### **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Espironolactona estuvo libre de efectos teratogénicos en ratones. Los conejos que recibieron espironolactona mostraron una tasa de concepción reducida, una tasa de resorción elevada y un menor número de nacimientos vivos. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas a las que se les administraron dosis altas, pero se reportó de manera limitada la hipoprolactinemia relacionada con la dosis y peso disminuido de la próstata ventral y de la vesícula seminal en los machos, y una secreción aumentada de hormona luteinizante y aumento de peso de los ovarios y del útero en las hembras. Se reportó la feminización de los genitales externos de los fetos macho en otro estudio en ratas.

No hay estudios en mujeres embarazadas. La espironolactona debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Canrenona, un metabolito principal (y activo) de espironolactona, aparece en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial desconocido de los efectos adversos en el bebé que está lactando, se debe tomar una decisión acerca de dejar la lactancia o dejar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Se han reportado los siguientes eventos adversos en asociación con el tratamiento con espironolactona:

Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento	
Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento

Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento	
Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Tumores benignos, malignos y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Tumores benignos de mama (hombres)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipercalemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión, trastorno de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, trastorno gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, erupción, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), alopecia, hipertrichosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Ginecomastia, dolor en las mamas (hombres), trastorno menstrual, dolor en las mamas (mujeres)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar general

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El uso concomitante de espironolactona con medicamentos conocidos por causar hipercalemia puede provocar hipercalemia severa.

Espironolactona puede tener un efecto aditivo cuando se administra concomitantemente con otros diuréticos y agentes antihipertensivos. Podría ser necesario reducir la dosis de estos fármacos cuando se agregue espironolactona al régimen de tratamiento.

Espironolactona reduce la capacidad de respuesta vascular a norepinefrina. Se debe tener cuidado en el manejo de pacientes sometidos a anestesia mientras estén siendo tratados con espironolactona.

Se ha demostrado que espironolactona aumenta la vida media de digoxina.

Se ha demostrado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, indometacina, y ácido mefenámico pueden atenuar la eficacia natriurética de los diuréticos a partir de la inhibición de la síntesis intrarrenal de prostaglandinas y que atenúan el efecto diurético de espironolactona.

Espironolactona incrementa el metabolismo de antipirina.

Espironolactona puede interferir con los ensayos de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

La acidosis metabólica hipercalemica se ha reportado en pacientes a los que se les administra espironolactona de manera simultánea con cloruro de amonio o colestiramina.

La co-administración de espironolactona con carbenoxolona puede resultar en una eficacia disminuida de cualquiera de los agentes.

## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:** Se ha demostrado que la espironolactona administrada por vía oral es tumorigénica en estudios donde se administra de administración en la dieta en ratas, manifestándose sus efectos de proliferación en los órganos endócrinos y el hígado. En un estudio de 18 meses de duración en que se usaron dosis de cerca de 50, 150 y 500 mg/kg/día de espironolactona, se detectaron aumentos estadísticamente significativos en los adenomas benignos de la tiroides y los testículos y, en ratas macho, un aumento relacionado con la dosis en los cambios proliferativos en el hígado (incluido hepatocitomegalia y nódulos hiperplásicos). En un estudio de 24 meses en el cual a la misma cepa de ratas se les administraron dosis de cerca de 10, 30, 100 y 150 mg/kg/día de espironolactona, el intervalo de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos en adenomas hepatocelulares y tumores de células intersticiales del testículo en los machos, y aumentos significativos en adenomas y carcinomas de células foliculares de tiroides en ambos sexos. También hubo un aumento estadísticamente significativo, pero no relacionado con la dosis, en los pólipos estromales benignos del endometrio en las hembras.

Una incidencia relacionada con la dosis (por encima de 20 mg/kg/día) de leucemia mielocítica se observó en ratas a las que se les administraron dosis diarias de canrenoato de potasio (un compuesto químicamente parecido a la espironolactona y cuyo metabolito primario, la canrenona, también es un producto principal de la espironolactona en la especie humana) durante un periodo de 1 año. En estudios de 2 años en ratas, la administración oral de canrenoato de potasio se asoció con leucemia mielocítica y tumores hepáticos, tiroideos, testiculares y mamarios.

Ni la espironolactona ni el canrenoato de potasio tuvieron efectos mutagénicos en pruebas en las que se usaron bacterias o levaduras. En ausencia de activación metabólica, no se ha demostrado que la espironolactona o el canrenoato de potasio sean mutagénicos en pruebas *in vitro* en mamíferos. En presencia de activación metabólica, se ha informado que la espironolactona es negativa en algunas pruebas de mutagenicidad en mamíferos *in vitro* y no concluyente (pero ligeramente positiva) para mutagenicidad en otras pruebas en mamíferos *in vitro*. En presencia de activación metabólica, el canrenoato de potasio ha demostrado dar un resultado positivo en la prueba de mutagenicidad en algunos mamíferos en pruebas *in vitro*, no ha sido concluyente en otros, y ha sido negativa en otros.

En un estudio de reproducción en tres camadas en las cuales las ratas hembra recibieron las dosis de 15 y 50 mg/kg/día de espironolactona en la alimentación, no se presentaron efectos sobre el apareamiento y la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en la incidencia de cachorros mortinatos con 50 mg/kg/día. Cuando se inyectó a ratas hembra (100 mg/kg/día durante 7 días, *i.p.*), se encontró que la espironolactona aumentó la duración del celo al prolongar el estro durante el tratamiento e inducir un estro constante durante un periodo de observación de 2 semanas después del tratamiento. Estos efectos se asociaron con un retardo del desarrollo de los folículos ováricos y una reducción de los niveles circulantes de estrógenos, lo cual se esperaba que afectara el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. La espironolactona (100 mg/kg/día), administrada *i.p.* a ratones hembra durante un periodo de cohabitación de 2 semanas con machos no tratados, redujo el número de ratones apareados que concibieron (se demostró que el efecto fue causado por una inhibición de la ovulación) y se redujo el número de embriones implantados en las ratonas que quedaron preñadas (se demostró que el efecto fue causado por una inhibición de la implantación), y con 200 mg/kg, también aumentó el periodo de latencia hasta el apareamiento.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para adultos, la dosis diaria puede administrarse en dosis divididas o como una dosis diaria única.

### **Hipertensión esencial:**

La dosis usual en adultos es de 50 mg/día a 100 mg/día, que para casos difíciles o severos puede aumentar gradualmente a intervalos de 2 semanas hasta 200 mg/día. El tratamiento

debe continuarse por lo menos 2 semanas para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento. La dosis debe ajustarse según sea necesario.

**Insuficiencia cardiaca congestiva:**

Se recomienda una dosis inicial diaria de 100 mg de espironolactona administrada una vez o en dosis divididas, pero puede ir de 25 mg a 200 mg diariamente. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.

**Para insuficiencia cardiaca severa en conjunto con tratamiento estándar (Clase III-IV NYHA):**

Con base en el estudio aleatorizado de evaluación de Aldactone (RALES), el tratamiento de espironolactona en conjunto con tratamiento estándar debe de iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día cuando se uso junto con la terapia estándar en pacientes con potasio sérico 5.0 mEq/L y creatinina sérica <2.5 mg/dL. A los pacientes que toleraron 25 mg una vez al día puede incrementar su dosis a 50 mg una vez al día como se indica clínicamente. Los pacientes que no toleraron 25 mg una vez al día, pueden reducir su dosis a 25 mg cada tercer día. (Ver sección **Precauciones generales**: Hipercalemia en Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Severa.)

**Cirrosis:**

Si la relación Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> es mayor de 1.0, la dosis usual en adultos es de 100 mg/día. Si la relación es menor de 1.0, la dosis usual en adultos es de 200 mg/día a 400 mg/día. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.

**Síndrome nefrótico:**

La dosis usual en adultos es de 100 mg/día a 200 mg/día. No se ha demostrado que la espironolactona afecte al proceso patológico básico, y su uso se aconseja sólo si otro tratamiento no es efectivo.

**Edema en niños:**

La dosis inicial es de 3 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. La dosificación debe ajustarse con base a la respuesta y la tolerancia. Si es necesario se puede preparar una suspensión pulverizando las tabletas de Aldactone con unas cuantas gotas de glicerina y agregando jarabe de cereza. Tal suspensión es estable por 1 mes cuando se refrigera.

**Hipocalemia/Hipomagnasemia:**

25 mg a 100 mg diarios pueden ser útiles en el tratamiento de hipocalemia y/o hipomagnasemia inducida por diuréticos cuando los suplementos orales de potasio y/o magnesio son considerados como inadecuados.

**Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario:**

Espironolactona puede emplearse como medida diagnóstica inicial para proporcionar evidencia presuntiva de hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes estén bajo una dieta normal.

*Prueba larga:* Dosis diaria en adultos de 400 mg por 3 a 4 semanas.

La corrección de la hipocalemia y la hipertensión proporciona evidencia presuntiva o el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

*Prueba corta:* Dosis diaria en adultos de 400 mg por 4 días. Si el potasio sérico aumenta durante la administración de espironolactona, pero cae cuando se deja de tomar espironolactona, se debe considerar un diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

**Tratamiento Pre-Operatorio a corto plazo del hiperaldosteronismo primario:**

Después de que se ha establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo mediante procedimientos de prueba más definitivos, la espironolactona puede administrarse en dosis diarias de 100 mg a 400 mg en preparación para cirugía. Para pacientes que no son considerados candidatos para la cirugía, la espironolactona puede emplearse para la terapia

de mantenimiento a largo plazo a la dosis efectiva más baja determinada para el paciente individual.

**Manejo del hirsutismo:**

La dosis usual es de 100 mg/día a 200 mg/día, de preferencia dividiendo la dosis

**12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La sobredosis aguda puede manifestarse mediante náusea, vómito, somnolencia, confusión mental, salpullido maculopapular o eritematoso, o diarrea. Puede ocurrir desequilibrio hidroelectrolítico y deshidratación. No hay un antídoto específico. El uso de espironolactona debe suspenderse y restringir la ingestión de potasio (incluyendo las fuentes provenientes de la dieta).

**13. PRESENTACIONES**

Caja con 30 tabletas de 100 mg.

**14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se deje al alcance de los niños.  
Su venta requiere receta médica.  
No se use en el durante el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México.

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA: 87911 SSA**  
® Marca Registrada

**Clave de IPP: 183300415J0115**  
**Fecha de aprobación: 05-Feb-19**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	11/JUL/18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	23-Julio-2018
<b>Médico que revisó :</b>	Dra. Georgina Chi Lem
<b>Fecha de revisión:</b>	17 /Julio/ 2018
<b>Referencia:</b>	CDS 01/Junio/2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 9.Reacciones secundarias y adversas, 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento y 17. Leyendas de protección.