



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0307

BUENOS AIRES, 15 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006427-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE 50 HCT / ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ESPIRONOLACTONA 50,0 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 50,0 mg; aprobada por Certificado N° 57.062.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N°

6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0307

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE 50 HCT / ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ESPIRONOLACTONA 50,0 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 50,0 mg, aprobada por Certificado N° 57.062 y Disposición N° 1703/13, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 41 a 79.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1703/13 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 53, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

*KS
FR*



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0307**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.062 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006427-14-4

DISPOSICIÓN Nº **0307**

Jfs

15



Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0307** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.062 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALDACTONE 50 HCT /
ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y
concentración: COMPRIMIDOS, ESPIRONOLACTONA 50,0 mg -
HIDROCLOROTIAZIDA 50,0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1703/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004191-12-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 1703/13.	Prospectos de fs. 41 a 79, corresponde desglosar de fs. 41 a 53.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.062



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{15 ENE 2015}del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006427-14-4

DISPOSICIÓN Nº **0307**

Jfs

Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

**ALDACTONE 50 HCT
ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Espironolactona	50,0 mg
Hidroclorotiazida	50,0 mg
Almidón de maíz	54,9 mg
Povidona K30	8,0 mg
Aroma de Peppermint	3,0 mg
Sulfato de calcio dihidratado	99,6 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antagonista específico de la aldosterona, diurético, antihipertensivo.

INDICACIONES

ALDACTONE 50 HCT está indicado para:

Trastornos edematosos en pacientes con:

Insuficiencia cardíaca congestiva:

- Tratamiento del edema y la retención de sodio cuando el paciente responde sólo parcialmente a otras medidas terapéuticas o es intolerante a ellas;
- Tratamiento de la hipopotasemia inducida por diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando otras medidas se consideran inapropiadas;
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben tratamiento digitálico cuando otros tratamientos se consideran inadecuados o inapropiados.

Cirrosis y síndrome ascítico edematoso:

- Los niveles de aldosterona pueden ser excepcionalmente altos en esta afección. Aldactone 50 HCT está indicado como tratamiento de mantenimiento, junto con el reposo y la restricción de líquidos y sodio.

Síndrome nefrótico:

- En pacientes con nefrosis 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.

Hipertensión idiopática:

- Para los pacientes con hipertensión idiopática en quienes otras medidas se consideren inadecuadas o inapropiadas;
- En pacientes con hipertensión, para el tratamiento de la hipopotasemia inducida por diuréticos cuando otras medidas se consideran inapropiadas;

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



- ALDACTONE 50 HCT está indicado en el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial. Bajar la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. Estos beneficios han sido observados en ensayos controlados de drogas antihipertensivas de una amplia variedad de clases farmacológicas, incluyendo las clases a las cuales estas drogas pertenecen. No existen ensayos controlados que demuestren la disminución del riesgo con ALDACTONE 50 HCT.

El control de la hipertensión arterial debe ser parte de un manejo integral del riesgo cardiovascular, 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 de 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 aumento del riesgo cardiovascular, y el aumento absoluto del riesgo por mmHg 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 menor sobre la presión arterial 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.

ALDACTONE 50 HCT debe usarse sólo para el tratamiento de las afecciones descritas. Debe evitarse el uso innecesario de este medicamento.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Código A.T.C.: C03EA

Mecanismo de acción: ALDACTONE 50 HCT es una combinación de dos agentes diuréticos con mecanismos y lugares de acción diferentes, pero complementarios; por lo tanto, brinda efectos diuréticos y antihipertensores aditivos. Además, el componente espironolactona ayuda a minimizar la pérdida de potasio que, por sus características, induce el componente tiazida.

El efecto diurético de la espironolactona está mediado por su acción como antagonista farmacológico específico de la aldosterona, principalmente por la unión competitiva de los receptores en el sitio de intercambio de sodio y potasio dependiente de la aldosterona en el túbulo contorneado distal. La hidroclorotiazida promueve la excreción del sodio y el agua principalmente al inhibir su reabsorción en el segmento cortical de dilución del túbulo renal distal.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



ALDACTONE 50 HCT es eficaz en reducir significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en muchos pacientes con hipertensión idiopática, incluso cuando la secreción de aldosterona está dentro de los límites normales.

Tanto la espironolactona como la hidroclorotiazida reducen el sodio intercambiable, el volumen plasmático, el peso corporal y la presión arterial. Los efectos diuréticos y antihipertensivos de los componentes individuales se potencian cuando se administran espironolactona e hidroclorotiazida en forma concomitante.

Farmacocinética:

La espironolactona se metaboliza rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes son productos que contienen azufre, y se considera que son los principales responsables, junto con la espironolactona, de los efectos terapéuticos del fármaco. Los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la tabla se obtuvieron de 12 voluntarios sanos, luego de la administración de 100 mg de espironolactona (comprimidos recubiertos de ALDACTONE) por día durante 15 días. El decimoquinto día, se administró espironolactona inmediatamente después de un desayuno con bajo contenido de grasa y, luego, se extrajo sangre.

	Factor de acumulación AUC(0-24 hs. Día 15)/ AUC(0-24 hs. Día 1)	Concentración sérica pico (media)	Vida media post-estado estacionario
7 alfa -tiometil- espirolactona (TMS)	1,25	391 ng/ml a las 3,2 hs	13,8 hs (6,4) terminal
6-beta hidroxí-7- alfa- tiometil- espirolactona(HTMS)	1,50	125 ng/ml a las 5,1 hs	15,0 hs (4,0) terminal
Canrenona (C)	1,41	181 ng/ml a las 4,3 hs	16,5 hs (6,3) terminal
Espironolactona	1,30	80 ng/ml a las 2,6 hs	Aproximadamente 1,4 h (0,5) vida media beta

Se desconoce la actividad farmacológica de los metabolitos de la espironolactona en el hombre. Sin embargo, en las ratas a las que se les realizó una suprarrenalectomía, las actividades antiminerocorticoideas de los metabolitos C, TMS y HTMS, en relación con la espironolactona, fueron 1,10; 1,28 y 0,32, respectivamente. Con respecto a la espironolactona, sus afinidades de unión a los receptores de la aldosterona en los cortes de riñón de rata fueron 0,19; 0,86 y 0,06, respectivamente.

En humanos, las capacidades de TMS y 7- α -tioespirolactona de revertir los efectos del mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, en la composición electrolítica de la orina fueron 0,33 y 0,26, respectivamente, en relación con la espironolactona. Sin embargo, dado que no se determinaron las concentraciones séricas de estos corticoides, no pudo descartarse que su absorción incompleta y/o el metabolismo de primer paso sean el motivo de la reducción de las actividades *in vivo*.

Más del 90% de la espironolactona y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas. Los metabolitos se excretan, principalmente, en la orina y, en forma secundaria, en la bilis.

Se evaluó el efecto de los alimentos sobre la absorción de la espironolactona (dos comprimidos de 100 mg de ALDACTONE) en un estudio de dosis únicas realizado en 9 voluntarios sanos que no habían

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

recibido medicamentos. Los alimentos aumentaron la biodisponibilidad de la espironolactona no metabolizada en casi el 100%. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente luego de la administración oral. El inicio de la acción de la hidroclorotiazida se observa en el término de una hora y persiste durante 6 a 12 horas. Las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida alcanzan niveles pico luego de una o dos horas, y disminuyen con una vida media de cuatro a cinco horas. La hidroclorotiazida sufre sólo una alteración metabólica leve y se excreta por la orina. Se distribuye a través del espacio extracelular, y esencialmente no presenta acumulación tisular, salvo en el riñón.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La posología óptima debe establecerse mediante el ajuste de los componentes en función de cada paciente.

Edema en adultos (*insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis o síndrome nefrótico*). La dosis de mantenimiento habitual de ALDACTONE 50 HCT es de 100 mg diarios tanto de espironolactona como de hidroclorotiazida, administrados en una dosis única o en dosis divididas, que pueden oscilar entre 25 mg y 200 mg diarios de cada componente según la respuesta al ajuste inicial de la dosis. En algunos casos, puede ser necesario administrar comprimidos separados de ALDACTONE (espironolactona) o hidroclorotiazida además de ALDACTONE 50 HCT a fin de alcanzar resultados terapéuticos óptimos.

El inicio de la diuresis con la administración de ALDACTONE 50 HCT se presenta inmediatamente y, a causa del efecto prolongado del componente de espironolactona, persiste durante dos o tres días después de discontinuar la administración de ALDACTONE 50 HCT.

Hipertensión idiopática. Si bien la posología variará según los resultados del ajuste de la dosis de los componentes particulares, se observará que muchos pacientes alcanzan una respuesta óptima con dosis diarias de 50 mg a 100 mg, tanto de espironolactona como de hidroclorotiazida, administradas en dosis únicas o en dosis divididas.

No se recomienda la administración concomitante de suplementos de potasio cuando se usa ALDACTONE 50 HCT en el tratamiento prolongado de la hipertensión o en el tratamiento de la mayoría de las afecciones edematosas, dado que el contenido de espironolactona de ALDACTONE 50 HCT es, en general, suficiente para minimizar la pérdida inducida por el componente de hidroclorotiazida.

CONTRAINDICACIONES

ALDACTONE 50 HCT está contraindicado en pacientes con anuria, insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función excretoria renal, hipercalcemia, hiperpotasemia, enfermedad de Addison u otra enfermedad asociada con hiperpotasemia, y en pacientes que con hipersensibilidad a la espironolactona, a los diuréticos tiazídicos o a otros fármacos derivados de la sulfonamida o a alguno de los componentes de la formulación. ALDACTONE 50 HCT también puede estar contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o aguda.

ADVERTENCIAS



VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



La espironolactona ha demostrado ser tumorigeno en estudios de toxicidad crónica realizados en ratas (ver *Precauciones*). ALDACTONE 50 HCT debe usarse sólo para el tratamiento de las afecciones que se describen en la sección *Indicaciones*. Debe evitarse el uso innecesario de este medicamento.

Los fármacos de combinación en dosis fijas no están indicados para el tratamiento inicial del edema o la hipertensión. El edema o la hipertensión requiere un tratamiento con ajuste de la dosis en función de cada paciente. Si la combinación fija representa la posología determinada de ese modo, su uso puede ser más conveniente para el tratamiento del paciente. El tratamiento de la hipertensión y el edema no es estático, sino que debe reevaluarse según lo requiera la afección del paciente.

No deben administrarse suplementos de potasio, ya sea en medicamentos o a través de una dieta rica en potasio, en forma habitual junto con un tratamiento con ALDACTONE 50 HCT. La ingesta excesiva de potasio puede causar hiperpotasemia en pacientes que reciben ALDACTONE 50 HCT (ver *Precauciones*).

La administración concomitante de ALDACTONE 50 HCT con los siguientes medicamentos o fuentes de potasio puede ocasionar hiperpotasemia severa:

- otros diuréticos ahorradores de potasio
- inhibidores de la ECA
- antagonistas de los receptores de angiotensina II
- bloqueantes de la aldosterona
- medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), por ej., indometacina
- heparina y heparina de bajo peso molecular
- otros medicamentos conocidos por causar hiperpotasemia
- suplementos de potasio
- dieta rica en potasio
- sustitutos de la sal que contienen potasio

ALDACTONE 50 HCT no debe administrarse en forma concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio. La espironolactona, cuando se usa con inhibidores de la IECA o indometacina, incluso junto con un diurético, ha estado asociada con hiperpotasemia grave. Debe tenerse especial cuidado cuando se administre ALDACTONE 50 HCT en forma concomitante con estos fármacos (ver *Interacciones medicamentosas*).

ALDACTONE 50 HCT debe usarse con precaución en pacientes con deterioro en la función hepática debido a que una mínima alteración del equilibrio de líquidos y electrolitos puede provocar un coma hepático.

En general, no debe administrarse litio junto con diuréticos (ver *Interacciones medicamentosas*).

Las tiazidas deben usarse con precaución en personas con nefropatía grave. En los pacientes con nefropatía, las tiazidas pueden provocar azotemia. Pueden presentarse efectos acumulativos del medicamento en pacientes con deterioro en la función renal.

Las tiazidas pueden contribuir a la acción de otros fármacos antihipertensivos o potenciarla.

Pueden presentarse reacciones de sensibilidad a las tiazidas en pacientes con antecedentes de alergias o asma bronquial, o en pacientes sin estos antecedentes.

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Se ha informado que los derivados de la sulfonamida, incluidas las tiazidas, exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Miopía y glaucoma de ángulo cerrado secundario agudos

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, que puede causar miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado secundario agudos. Los síntomas incluyen principio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, en general, se presentan en el término de horas o semanas luego de haber comenzado la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo que no se trata puede provocar pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en discontinuar la administración de hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no está controlada, puede ser necesario considerar tratamientos quirúrgicos o médicos inmediatos. Los factores de riesgo del glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

PRECAUCIONES

Generales

Anomalías en los electrolitos séricos: La espironolactona puede causar hiperpotasemia. El riesgo de hiperpotasemia puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus o con el consumo concomitante de medicamentos que aumentan el potasio sérico (ver *Interacciones medicamentosas*). La hidroclorotiazida puede causar hipopotasemia e hiponatremia. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis, diuresis aumentada, o con el consumo concomitante de medicamentos que disminuyen el potasio sérico. La hipomagnesemia puede resultar en hipopotasemia que parece difícil de tratar a pesar de la reposición del potasio. Controle los electrolitos séricos periódicamente.

Otras alteraciones metabólicas:

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y elevar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

La hidroclorotiazida puede elevar los niveles séricos de ácido úrico debido a una disminución en la depuración de ácido úrico y puede causar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar gota en pacientes susceptibles.

La hidroclorotiazida disminuye la excreción urinaria de calcio y puede causar elevaciones de calcio sérico. Controle los niveles de calcio en pacientes con hipercalcemia que reciben ALDACTONE 50 HCT.

Ginecomastia: Puede presentarse ginecomastia con el uso de la espironolactona; los médicos deben estar atentos para detectar principios de ginecomastia. El desarrollo de esta afección parece estar relacionado tanto con el nivel posológico como con la duración del tratamiento y, en general, es reversible cuando se discontinúa el tratamiento con ALDACTONE 50 HCT. En situaciones poco frecuentes, puede persistir cierto agrandamiento de las glándulas mamarias al discontinuar la administración de ALDACTONE 50 HCT.

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Somnolencia: Se han reportado en algunos pacientes somnolencia y mareos. Se debe tener precaución cuando se conduce o se operan maquinarias hasta que se haya determinado la respuesta al tratamiento inicial.

Información para pacientes:

Se les debe advertir a los pacientes que reciben ALDACTONE 50 HCT que deben evitar los suplementos de potasio y los alimentos que contengan altos niveles de potasio, incluidos los sustitutos de la sal.

Análisis de laboratorio:

Debe realizarse, en intervalos adecuados, una determinación periódica de los electrolitos en suero a fin de detectar un posible desequilibrio de electrolitos, particularmente en personas de edad avanzada y en los pacientes que presentan un deterioro renal o hepático significativo.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de la IECA, Antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueantes de la aldosterona, suplementos de potasio, heparina, heparina de bajo peso molecular, y otros medicamentos conocidos por causar hiperpotasemia: la administración concomitante puede llevar a una hiperpotasemia severa.

Alcohol, barbitúricos o estupefacientes: puede presentarse una exacerbación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (p. ej., agentes orales, inulina): es posible que deba ajustarse la dosis del fármaco antidiabético (ver PRECAUCIONES).

Corticoides, ACTH: puede intensificarse el agotamiento de electrolitos, particularmente hipopotasemia.

Aminas vasotensoras (p. ej., norepinefrina): tanto la espirolactona como la hidroclorotiazida reducen la capacidad de respuesta vascular a la norepinefrina. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes sometidos a anestesia local o general mientras reciben tratamiento con ALDACTONE 50 HCT.

Miorrelajantes, no despolarizantes (p. ej., tubocurarina): puede observarse un posible aumento de la capacidad de respuesta al miorrelajante.

Litio: en general, no debe administrarse litio con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el clearance renal del litio y representan un riesgo alto de toxicidad al litio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): en algunos pacientes, la administración de AINE puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, ahorradores de potasio y con tiazidas. La administración concomitante de AINE, p. ej., indometacina, y diuréticos ahorradores de potasio ha estado relacionada con hiperpotasemia grave. Por lo tanto, cuando se usan ALDACTONE 50 HCT y AINE en forma concomitante, se debe observar al paciente detenidamente a fin de determinar si se alcanzó el efecto diurético deseado.

Digoxina: la espirolactona ha demostrado aumentar la vida media de la digoxina. Esto puede provocar mayores niveles de digoxina en suero y, por lo tanto, toxicidad digitalica. Se deben controlar los niveles séricos de digoxina y ajustar la dosis adecuadamente. Las alteraciones de electrolitos

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

inducidas por tiazidas, es decir, hipopotasemia, hipomagnesemia, incrementan el riesgo de toxicidad por digoxina, que puede llevar a eventos arrítmicos fatales (ver PRECAUCIONES).

Colestiramina: La acidosis metabólica hiperpotasémica se ha reportado en pacientes que reciben espironolactona en conjunto con colestiramina.

Interacciones medicamentosas/ con los análisis de laboratorio:

Debe discontinuarse la administración de tiazidas antes de realizar pruebas de la función de la glándula paratiroides (ver *Precauciones: aspectos generales*). Las tiazidas también pueden disminuir los niveles de yodo unido a proteínas (PBI) sin evidencia de alteraciones de la función tiroidea.

En la bibliografía, hubo varios informes de una posible interferencia de la espironolactona o de sus metabolitos en los radioinmunoensayos de digoxina. No se ha establecido por completo el alcance ni la posible significación clínica de esta interferencia (que puede ser específica del ensayo).

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

Espironolactona: la espironolactona administrada por vía oral ha demostrado ser tumorigena en estudios de administración dietaria realizados en ratas, y sus efectos proliferativos se manifestaron en el hígado y en los órganos endócrinos. En un estudio de 18 meses en el que se emplearon dosis de aproximadamente 50, 150 y 500 mg/kg/día, hubo aumentos estadísticamente significativos de los adenomas benignos de tiroides y testiculares y, en las ratas macho, un aumento relacionado con la dosis de cambios proliferativos del hígado (que incluye nódulos por hepatocitomegalia e hiperplásicos). En un estudio de 24 meses en el que se administró a la misma especie de ratas dosis de, aproximadamente, 10, 30 y 100 mg de espironolactona/kg/día, el rango de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos de adenomas hepatocelulares y tumores de células intersticiales del testículo en las ratas macho, y aumentos significativos de los adenomas foliculares tiroideos y carcinomas en ambos sexos. También hubo un aumento estadísticamente significativo, pero no relacionado con la dosis, de pólipos estromales endometriales del útero de tipo benigno en las ratas hembras.

Se observó una incidencia relacionada con la dosis (superior a 30 mg/kg/día) de leucemia mieloide en ratas a las que se les administraron dosis diarias de canrenoato de potasio (un complejo químicamente similar a la espironolactona y cuyo metabolito principal, canrenona, también es un producto importante de la espironolactona en el hombre) durante un año. En estudios de dos años realizados en ratas, la administración oral de canrenoato de potasio se relacionó con leucemia mieloide y tumores hepáticos, tiroides, testiculares y mamarios.

Ni la espironolactona ni el canrenoato de potasio produjeron efectos mutagénicos en las pruebas que emplean bacterias o levadura. Ante la ausencia de activación metabólica, ni la espironolactona ni el canrenoato de potasio demostraron ser mutagénicos en las pruebas *in vitro* realizadas en mamíferos. En presencia de activación metabólica, se ha informado que la espironolactona fue negativa en algunas pruebas de mutagenicidad *in vitro* realizadas en mamíferos y no concluyente (pero ligeramente positiva) en otras pruebas de mutagenicidad *in vitro* realizadas en mamíferos. En presencia de activación metabólica, algunas pruebas de mutagenicidad *in vitro* en mamíferos arrojaron un resultado positivo para el canrenoato de potasio, otras pruebas de este tipo arrojaron un resultado no concluyente y en otras pruebas los resultados fueron negativos.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

En un estudio reproductivo de tres crías en el que las ratas hembras recibieron dosis dietarias de 15 y 500 mg de espironolactona/kg/día, no se observaron efectos en el apareamiento ni en la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en la incidencia de muerte fetal con dosis de 500 mg/kg/día. Cuando se inyectó a las ratas hembras (100 mg/kg/día durante 7 días, i.p.), se observó que la espironolactona aumentaba el ciclo estral al prolongar el diestro durante el tratamiento e inducir un diestro constante durante un período de observación posterior al tratamiento de dos semanas. Estos efectos se relacionaron con un retraso en el desarrollo de los folículos ováricos y una reducción de los niveles de estrógeno circulante; por lo tanto, se espera un deterioro en el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. La espironolactona (100 mg/kg/día), administrada por vía i.p. a los ratones hembras durante un período de cohabitación con ratones machos de dos semanas de duración, disminuyó la cantidad de ratones apareados que concibieron (este efecto parece haber sido causado por una inhibición de la ovulación) y disminuyó la cantidad de embriones implantados en los ratones preñados (este efecto parece haber sido causado por una inhibición de la implantación), y con la administración de 200 mg/kg también aumentó el tiempo de latencia hasta el apareamiento.

Hidroclorotiazida: los estudios de alimentación de dos años realizados en ratones y ratas con el auspicio del Programa Nacional de Toxicología [*National Toxicology Program*, NTP] no mostraron evidencia de que la hidroclorotiazida tuviera potencial carcinogénico en los ratones hembras (en dosis de, aproximadamente, hasta 600 mg/kg/día) o en las ratas machos y hembras (en dosis de, aproximadamente, hasta 100 mg/kg/día). Sin embargo, el NTP encontró evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones machos.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica en estudios *in vitro* que usan cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 de *Salmonella typhimurium* (test de Ames) y en la prueba de aberraciones cromosómicas en ovario de hámster chino [*Chinese Hamster Ovary*, CHO], o en ensayos *in vivo* que usan cromosomas de las células germinales de ratones, cromosomas de médula ósea de hámster chino y el gen de *Drosophila* de rasgo letal recesivo ligado al sexo. Se obtuvieron resultados positivos solo en los ensayos *in vitro* de intercambio de cromátidas de CHO (clastogenicidad) y de células de linfoma de ratón (mutagenicidad), en los que se usaron concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/ml, y en el ensayo de no disyunción de *Aspergillus nidulans* en el que se empleó una concentración no especificada.

La hidroclorotiazida no presentó efectos adversos para la fertilidad de los ratones y las ratas de cualquier sexo en los estudios en los que estas especies estuvieron expuestas al fármaco, a través de la dieta, en dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes de aparearse y durante la gestación.

Embarazo:

Efectos teratogénicos

Hidroclorotiazida: los estudios en los que se administró hidroclorotiazida por vía oral a ratones y ratas preñadas durante sus períodos pertinentes de organogénesis principal, en dosis de hasta 3000 y 1000 mg de hidroclorotiazida/kg, respectivamente, no proporcionaron evidencia de que se produzca algún daño al feto. Sin embargo, no se dispone de estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas.

Espironolactona: Se realizaron estudios teratológicos con espironolactona en ratones y conejos con dosis de hasta 20 mg/kg/día. En función de la superficie corporal, esta dosis administrada a ratones está sustancialmente por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos y, en el conejo, se aproxima a la dosis máxima recomendada en humanos. No se observaron efectos teratogénicos ni otros

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

efectos de toxicidad embrionaria en los ratones; sin embargo, la dosis de 20 mg/kg provocó una mayor frecuencia de reabsorción y una menor cantidad de fetos vivos en los conejos. Debido a su actividad antiandrogénica y a las necesidades de testosterona para la morfogénesis masculina, la espironolactona puede afectar adversamente la diferenciación sexual del hombre durante la embriogénesis. Cuando se administró a las ratas en dosis de 200 mg/kg/día entre los días de gestación 13 y 21 (embriogénesis tardía y desarrollo fetal), se observó feminización de los fetos machos. Las crías expuestas hacia el final de la gestación a dosis de 50 y 100 mg/kg/día de espironolactona mostraron cambios en el aparato reproductor, incluidos aumentos dependientes de la dosis en el peso de la próstata ventral y la vesícula seminal en machos, ovarios o útero agrandado en las hembras y otras indicaciones de disfunción endócrina que continuaron hasta la adultez. No se dispone de estudios adecuados ni bien controlados con ALDACTONE 50 HCT en mujeres embarazadas. La espironolactona tiene efectos endócrinos conocidos en animales, que incluyen los efectos progestacionales y antiandrogénicos. Los efectos antiandrogénicos pueden provocar efectos secundarios estrogénicos aparentes en humanos, como la ginecomastia. Por lo tanto, el uso de ALDACTONE 50 HCT en mujeres embarazadas requiere que se analice el beneficio esperado en comparación con los posibles peligros para el feto.

Efectos no teratogénicos

La espironolactona o sus metabolitos puede atravesar la barrera placentaria; la hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la sangre del cordón umbilical. Por lo tanto, el uso de ALDACTONE 50 HCT en mujeres embarazadas requiere que se analice el beneficio esperado en comparación con los posibles peligros para el feto. Los peligros incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que se hayan presentado en adultos.

Uso durante el embarazo

El uso regular de diuréticos en mujeres sanas es inadecuado y expone a la madre y al feto a un peligro innecesario. Los diuréticos no previenen el desarrollo de toxemia en el embarazo, y no se dispone de evidencia satisfactoria que indique que son útiles en el tratamiento del desarrollo de la toxemia.

El edema durante el embarazo puede provocarse por diversas causas patológicas o por consecuencias fisiológicas y mecánicas del embarazo. ALDACTONE 50 HCT está indicado para mujeres embarazadas cuando el edema se deba a causas patológicas del mismo modo que se indica en pacientes no embarazadas. El edema postural durante el embarazo a causa de la reducción del retorno venoso debido a la expansión del útero puede tratarse adecuadamente elevando las extremidades inferiores y usando medias elásticas con soporte; el uso de diuréticos para disminuir el volumen intravascular inferior en estos casos no está recomendado y es innecesario. Puede presentarse hipervolemia durante el embarazo normal, la cual no es perjudicial para el feto ni para la madre (si la madre no sufre una enfermedad cardiovascular), pero está asociada con edema, incluido el edema generalizado, en la mayoría de las mujeres embarazadas. Si el edema produce molestias, la paciente se sentirá aliviada si prolonga el tiempo de reposo. En situaciones poco frecuentes, estos casos de edema pueden causar molestias extremas que no mejoran con el reposo. En estos casos, un tratamiento breve con diuréticos puede proporcionar alivio y ser adecuado.

Mujeres en período de lactancia:

La canrenona, el metabolito principal (y activo) de la espironolactona, aparece en la leche humana. Dado que se detectó que la espironolactona es tumorigena en las ratas, es necesario decidir si se debe discontinuar la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia que tiene el fármaco



VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

para la madre. Si el uso del fármaco se considera esencial, debe recurrirse a un método de alimentación alternativo para el bebé.

Las tiazidas son excretadas en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas administradas en altas dosis pueden causar diuresis intensa que a su vez inhibe la producción de leche. No se recomienda el consumo de ALDACTONE 50 HCT durante la lactancia. Si se consume ALDACTONE 50 HCT durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posibles.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Se informaron las siguientes reacciones adversas que están enumeradas en orden de gravedad descendente dentro de cada categoría (sistema corporal).

Hidroclorotiazida:

Cuerpo en general: debilidad.

Cardiovasculares: hipotensión, incluida hipotensión ortostática (que puede agravarse por el uso de alcohol, barbitúricos, estupefacientes o fármacos antihipertensivos).

Digestivas: Pancreatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática), diarrea, vómitos, sialoadenitis, retorcijones, estreñimiento, irritación gástrica, náuseas, anorexia.

Trastornos oculares: miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver ADVERTENCIAS).

Hematológicas: anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), síndrome disneico (que incluye neumonitis y edema pulmonar), fotosensibilidad, fiebre, urticaria, erupción, púrpura.

Metabólicas: desequilibrio electrolítico (ver PRECAUCIONES), hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

Musculoesqueléticas: espasmos musculares.

Sistema nervioso/psiquiátricas: vértigo, parestesias, mareos, dolor de cabeza, agitación.

Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial (ver PRECAUCIONES).

Cutáneas: eritema multiforme, prurito.

Sentidos: visión borrosa transitoria, xantopsia.

Espironolactona:

Digestivas: hemorragia gástrica, ulceración, gastritis, diarrea y retorcijones, náuseas, vómitos.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Reproductivas: ginecomastia (ver *Precauciones*), incapacidad para alcanzar o mantener la erección, períodos menstruales irregulares o amenorrea, hemorragia posmenopáusica, dolor mamario. Se ha informado carcinoma de mama en pacientes que toman espironolactona, pero no se ha establecido una relación causa-efecto.

Hematológicas: leucopenia (incluso agranulocitosis), trombocitopenia.

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

Metabolismo: hiperpotasemia, alteraciones en los electrolitos (ver *ADVERTENCIAS* y *PRECAUCIONES*).

Musculoesquelético: calambres en las piernas.

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

Hepáticas/biliares: se han informado muy pocos casos de toxicidad hepatocelular/colestática mixta (un caso mortal) con la administración de espironolactona.

Renales: *disfunción renal* (incluida la insuficiencia renal).

Cutáneas: síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), erupción secundaria a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos, alopecia, prurito.

SOBREDOSIFICACIÓN

La LD₅₀ de espironolactona es superior a 1000 mg/kg en ratones, ratas y conejos. La LD₅₀ oral de hidroclorotiazida es superior a 10 g/kg tanto en ratones como en ratas.

La sobredosis aguda de espironolactona puede manifestarse mediante somnolencia, confusión mental, erupción eritematosa o maculopapular, náuseas, vómitos, mareos o diarrea. En ocasiones poco frecuentes, pueden presentarse episodios de hiponatremia, hiperpotasemia (menos frecuente con la administración de ALDACTONE 50 HCT porque el componente hidroclorotiazida tiende a producir hipopotasemia) o coma hepático en pacientes con nefropatía grave; sin embargo, esto es muy poco probable debido a la sobredosis aguda.

Sin embargo, dado que ALDACTONE 50 HCT contiene tanto espironolactona como hidroclorotiazida, los efectos tóxicos pueden intensificarse y pueden presentarse signos de sobredosis de tiazida. Esto incluye desequilibrio electrolítico, como hipopotasemia y/o hiponatremia. Es posible que predomine la acción ahorradora de potasio de la espironolactona y que se presente hiperpotasemia, especialmente en pacientes con deterioro en la función renal. Se informó que las determinaciones del BUN aumentaron en forma transitoria con la administración de hidroclorotiazida. Puede presentarse depresión del SNC con letargo e, incluso, coma.



VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Tratamiento: inducir el vómito o evacuar el estómago mediante lavaje gástrico. No existe un antídoto específico. El tratamiento es de sostén, con el fin de mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales.

Los pacientes que presentan insuficiencia renal pueden desarrollar hiperpotasemia inducida por la espironolactona. En estos casos, debe interrumpirse de inmediato la administración de ALDACTONE 50 HCT. En casos de hiperpotasemia grave, los procedimientos que se deben llevar a cabo se determinarán en función de la situación clínica. Estos procedimientos incluyen la administración intravenosa de una solución de cloruro de calcio, bicarbonato de sodio y/o la administración parenteral u oral de glucosa con una preparación de insulina de rápida acción. Estas son medidas temporales que pueden repetirse según sea necesario. Las resinas de intercambio catiónico, como el sulfonato de sodio de poliestireno, pueden administrarse por vía oral o rectal. La hiperpotasemia persistente puede requerir diálisis.

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 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACION

Envases que contienen 30 comprimidos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.062

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica, Sandra B. Maza

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 6/Mar/2014

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.