



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **5873**

BUENOS AIRES, **06 SEP 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012837-13-5 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 el producto ALDACTONE-A / ESPIRONOLACTONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 50 mg; 100 mg, autorizado por el Certificado Nº 28.382.

6. Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5873

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 60 a 95, desglosando de fojas 60 a 71, para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE-A / ESPIRONOLACTONA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 25 mg; 50 mg; 100 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

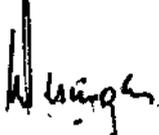
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 28.382 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012837-13-5

DISPOSICIÓN N° 5873

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

INDICACIONES

Trastornos edematosos en pacientes con:

- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Para el tratamiento de edemas y retención de sodio cuando el paciente manifiesta solamente una respuesta parcial con otras medidas terapéuticas o no las tolera. Aldactone-A también está indicado para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben digitálicos cuando otros tratamientos se consideran inapropiados.
- **Cirrosis y síndrome ascítico edematoso:** Los niveles de aldosterona pueden ser excepcionalmente altos en esta afección. Aldactone-A 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.

Insuficiencia cardíaca grave (clase III-IV de la NYHA): Para aumentar la sobrevida y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca, cuando se lo usa en combinación con el tratamiento estándar.

Hiperaldosteronismo primario para:

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 presentan un riesgo demasiado alto para la cirugía o no desean someterse a ella.



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



Tratamiento de mantenimiento a largo plazo de pacientes con hiperplasia suprarrenal micro o macronodular (hiperaldosteronismo idiopático).

Hipertensión arterial: ALDACTONE-A está indicado en el tratamiento de la hipertensión, para bajar la presión arterial. 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. Aldactone-A está indicado, en general en combinación con otros medicamentos, en pacientes que no pueden tratarse adecuadamente con otros agentes o en los cuales otros agentes se consideran inapropiados.

Hipocalemia: Para el tratamiento de pacientes con hipocalemia cuando otras medidas no se consideren adecuadas o apropiadas. Aldactone-A también está indicado para la profilaxis de la hipocalemia en pacientes que reciben digitálicos, cuando otras medidas no se consideran adecuadas o apropiadas.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Código A.T.C.: C03D A01

Acción farmacológica:

1) Mecanismo de acción: Aldactone-A (Espironolactona) es un antagonista específico de la aldosterona que actúa por bloqueo competitivo de los receptores intracelulares de la aldosterona a nivel renal y a nivel cardíaco. A nivel renal, produce disminución de la reabsorción de agua y sodio con ahorro de potasio y magnesio a nivel del túbulo contorneado distal y el túbulo colector. A nivel cardíaco, estudios

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



básicos han demostrado una disminución de los niveles de noradrenalina miocárdicos (por aumento de la recaptación neuronal y extraneuronal) y disminución de la fibrosis cardíaca (por antagonismo de la acción de los fibroblastos).

Por su mecanismo de acción, Aldactone-A es eficaz en el tratamiento de los estados edematosos asociados con un hiperaldosteronismo secundario, actuando como diurético y antihipertensivo. Puede ser administrada como droga única o en conjunción con otros diuréticos de acción más proximal en el túbulo renal.

2) Actividad antagonista de la aldosterona: Tanto en el hiperaldosteronismo primario como en el secundario se encuentran presentes niveles incrementados del mineralocorticoide aldosterona. Los estados edematosos en los cuales se encuentra implicado el hiperaldosteronismo secundario incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Al competir con los receptores de aldosterona, la espironolactona provee una terapéutica efectiva para el edema y la ascitis en estos síndromes. La espironolactona contrarresta el hiperaldosteronismo secundario inducido por la depleción de volumen y la pérdida asociada de sodio causada por la activa terapia diurética. La espironolactona es efectiva disminuyendo las presiones sistólica y diastólica en pacientes con aldosteronismo primario y también, en la mayoría de los casos de hipertensión esencial, a pesar de que la secreción de aldosterona puede estar dentro de los límites normales en la hipertensión esencial benigna. A través de su acción antagonizando los efectos de la aldosterona, la espironolactona inhibe el intercambio de sodio por potasio en los túbulos distales renales y ayuda a prevenir la pérdida de potasio. No se ha demostrado que la espironolactona eleve el ácido úrico sérico, desencadene un ataque de gota o altere el metabolismo de los hidratos de carbono.

3) Actividad en insuficiencia cardíaca: Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con diuréticos de techo alto e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (el más importante de los cuales es el Estudio RALES, Am.J.Cardiol 1996: 78; 902) han demostrado un antagonismo del escape de aldosterona cuando se agrega al tratamiento espironolactona en dosis de 12,5 a 75 mg/día. En este estudio se observó aumento en la actividad plasmática de la renina, aumento de la excreción urinaria de aldosterona con disminución del péptido atrial natriurético y de la presión arterial.

Farmacocinética:

1) Generalidades farmacocinéticas: Aldactone-A (Espironolactona) se absorbe bien por vía oral, los alimentos no interfieren con su absorción, por lo que se recomienda ingerir la dosis 1 vez por día con el desayuno. Aldactone-A sufre un extenso metabolismo hepático. El efecto de Aldactone-A persiste durante 2 a 3 días luego de su administración oral. El inicio de acción comienza a las 3 horas de administrarse y el efecto pico ocurre a los 2 a 3 días. Con la administración crónica se aconseja ajustar la dosis cada 2 semanas (o como mínimo cada 5 días) para asegurar el efecto pleno de la droga.

2) Farmacocinética específica: La espironolactona se metaboliza rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes son productos que contienen azufre y se piensa que son los responsables principales, junto con la espironolactona, de los efectos terapéuticos de la droga. El metabolito más importante es la canrenona. Los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la tabla se obtuvieron de 12 voluntarios sanos, luego de la administración de 100 mg de espironolactona por día, durante 15 días. En el día 15, la espironolactona se administró inmediatamente después de un desayuno de bajas calorías y, a continuación, se obtuvieron las muestras de sangre.

Factor de acumulación AUC(0-24 hs. Día 15)/	Concentración sérica pico (media)	Vida media post-estado estacionario
--	--------------------------------------	--

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



	AUC(0-24 hs. Día 1)		
7 alfa -tiometil- espironolactona (TMS)	1,25	391 ng/ml a las 3,2 hs	13,8 hs (6,4) terminal
6-beta hidroxí-7- alfa- tiometil- espironolactona(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 de los metabolitos de la espironolactona en el hombre; sin embargo, en la rata adrenalectomizada las actividades antimineralocorticoides de los metabolitos C, TMS, y HTMS, con respecto a la de la espironolactona, fueron de 1,10; 1,28; y 0,32, respectivamente. También con respecto a la espironolactona, la afinidad relativa por los receptores de aldosterona en cortes de riñón de rata fue de 0,19; 0,86; y 0,06, respectivamente. En humanos, las potencias de TMS y de 7 alfa-tioespironolactona en la reversión de los efectos del mineralocorticoide sintético fludrocortisona, en la composición electrolítica de la orina, fueron de 0,33 y de 0,26 respecto de la espironolactona. Sin embargo, teniendo en cuenta que no se determinaron las concentraciones séricas de estos esteroides, no se pudo descartar una absorción incompleta o metabolismo de primer pasaje como motivo para sus reducidas actividades *in vitro*.

Tanto la espironolactona como la canrenona se encuentran unidas a proteínas plasmáticas en más de un 90%. Los metabolitos se excretan primariamente por orina y secundariamente por bilis. En un estudio en el que se evaluaron los efectos de la comida sobre la absorción de la espironolactona en 9 voluntarios sanos, se observó que la comida incrementa la biodisponibilidad de la espironolactona no metabolizada en casi un 100%. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. La espironolactona y sus metabolitos pueden cruzar la barrera placentaria y la canrenona se excreta por leche.

Estudios clínicos

Insuficiencia cardíaca grave: El Estudio randomizado de evaluación de Aldactone (*Randomized Aldactone Evaluation Study*, RALES) fue un estudio doble ciego y multinacional en pacientes con fracción de eyección $\leq 35\%$, 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 randomización. Se requirió que todos los pacientes tomaran un diurético del asa y, si lo toleraban, un inhibidor de la ECA. 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.

Se randomizó a los pacientes en una relación 1:1 para recibir espironolactona en dosis de 25 mg por vía oral una vez por día o el placebo correspondiente.

Los medicamentos concomitantes incluyeron un diurético del asa en el 100% de los pacientes y un inhibidor de la ECA en el 97%. 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.

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

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%). Los cambios en la clase de la NYHA fueron más favorables con la espironolactona. En el grupo de espironolactona, la clase de la NYHA al final del estudio mejoró en el 41% de los pacientes y empeoró en el 38%, en comparación con una mejora del 33% y un empeoramiento del 48% en el grupo tratado con placebo ($P < 0,001$).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Se recomienda ingerir Aldactone-A una vez al día con el desayuno (los alimentos no interfieren su absorción), el ajuste de dosis deberá realizarse cada 2 semanas (o como mínimo cada 5 días). Se sugiere utilizar las siguientes dosis según la indicación:

Trastornos edematosos en adultos (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática o síndrome nefrótico): 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 o al nivel de mantenimiento, administrándola en dosis diarias simples o divididas. Si luego de cinco días no se observa una adecuada respuesta diurética a la espironolactona, puede sumarse al tratamiento otro diurético que actúe de forma más próxima al túbulo renal. Generalmente, y debido al efecto aditivo de la espironolactona al administrarse junto con dichos diuréticos, el aumento de la diuresis comienza el primer día de tratamiento combinado. Este tratamiento se indica cuando es necesaria una diuresis más rápida. No debe modificarse la dosis de espironolactona cuando se agrega otro diurético al tratamiento.

- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** 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. La dosis de mantenimiento debe ser determinada individualmente.
- **Cirrosis-Ascitis:** Si el cociente sodio/potasio urinario es mayor de 1,0 o la natriuresis espontánea es mayor de 10 meq/día la dosis sugerida es de 100 mg diarios. Si el cociente sodio/potasio es menor de 1,0 o la natriuresis espontánea es menor de 10 meq/día (lo que refleja un marcado hiperaldosteronismo secundario) la dosis sugerida es de 200 a 400 mg diarios. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente.

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 hipocalcemia 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.



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



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.

Hipertensión arterial:

- **Hipertensión esencial:** La dosis habitual es de 50-100 mg diarios. En casos severos, la dosis puede aumentarse gradualmente con intervalos de 2 semanas, hasta 200 mg por día. La dosis diaria puede administrarse en forma única o fraccionada. Se puede administrar Aldactone-A con otros diuréticos de acción más proximal u otros agentes antihipertensivos. El tratamiento debe continuarse por 2 semanas o más, puesto que una respuesta adecuada puede insumir este tiempo en presentarse. La dosis deberá ajustarse subsiguientemente de acuerdo con la respuesta del paciente.
- **Hipertensión maligna:** Solamente como terapia coadyuvante en los casos en que hay excesiva secreción de aldosterona, hipocalemia y alcalosis metabólica. La dosis inicial es de 100 mg por día y se aumentará según sea necesario, con intervalos de 2 semanas, hasta 400 mg por día. La terapia inicial debe incluir una combinación de otras drogas antihipertensivas y espironolactona. No reducir automáticamente la dosis de otros tratamientos, tal como se recomienda en hipertensión esencial.

Edema idiopático: La dosis habitual es de 100 mg por día.

Edema en niños: La dosis diaria inicial debe proveer aproximadamente 3 mg/kg administrado en dosis única o fraccionada. Si fuera necesario, puede prepararse una suspensión pulverizando comprimidos de Aldactone-A con unas gotas de glicerina y agregándole jarabe de cereza. Si se conserva refrigerada, esta suspensión es estable por un mes.

Hipocalemia: Una dosis de 25 a 100 mg diarios es útil para el tratamiento de la hipocalemia inducida por diuréticos cuando la suplementación de potasio por vía oral se considere inapropiada.

Insuficiencia cardíaca grave (Clase III-IV de la NYHA): Cuando se utilice Aldactone-A 25 mg con el objetivo de bloquear el escape de aldosterona de los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda tratados con inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II, la dosis inicial recomendada es de 25 mg/día y el rango de dosis varía de 12,5 a 75 mg/día, según la respuesta del paciente y los controles de laboratorio.

El tratamiento debe iniciarse con Aldactone-A 25 mg una vez por día si el potasio sérico del paciente es $\leq 5,0$ mEq/l y su creatinina sérica es de $\leq 2,5$ 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 no toleran la dosis de 25 mg una vez por día, se les podrá reducir la dosis a 25 mg día por medio (ver ADVERTENCIAS, Hipercalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca grave).

CONTRAINDICACIONES

Absolutas: Insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, hipercalemia. Enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalemia. Hipersensibilidad a la espironolactona o alguno de los componentes de la formulación. Estadío terminal de la insuficiencia

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

hepática. Administración conjunta de diuréticos hipercalémiantes y/o sales de potasio. Administración concomitante con eplerenona.

Relativas:

Pacientes cirróticos que presenten una natremia inferior a 125 mmol/l. Sujetos susceptibles a presentar una acidosis. Interacción con litio, inhibidores de la enzima convertidora, ciclosporina. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

Suplementos de potasio: El tratamiento con Aldactone-A no se debe acompañar habitualmente por suplementos de potasio, ya sea en la forma de medicamentos o de una dieta rica en potasio.

En pacientes que reciben espironolactona, la ingesta excesiva de potasio puede causar hipercalemia (ver PRECAUCIONES).

La administración concomitante de Aldactone-A con las siguientes drogas o las siguientes Fuentes de potasio puede resultar en una hipercalemia severa:

- otros diuréticos ahorradores de potasio
- inhibidores de la ECA
- antagonistas de la angiotensina II
- bloqueantes de la aldosterona
- antiinflamatorios no esteroides (AINE), tales como la indometacina
- heparina y heparina de bajo peso molecular
- otros medicamentos que puedan causar hipercalemia
- suplementos de potasio
- dieta rica en potasio
- sales sustitutas que contienen potasio

Hipercalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca grave: La hipercalemia puede ser fatal. Es muy importante controlar y tratar los niveles de potasio sérico en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave que reciban Aldactone-A. Evitar el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio. Evitar el uso de suplementos orales de potasio en pacientes con un nivel de potasio sérico > 3,5 mEq/l. El estudio RALES excluyó a los pacientes con una creatinina sérica > 2,5 mg/dl o un aumento reciente de creatinina sérica > 25%. Se recomienda controlar el potasio y la creatinina una semana después del inicio o aumento de la dosis de Aldactone-A, mensualmente durante los primeros 3 meses, en forma trimestral durante un año y luego cada 6 meses. Se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento ante un nivel de potasio sérico > 5 mEq/l o de creatinina sérica > 4 mg/dl. (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Estudios Clínicos, Insuficiencia cardíaca grave y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia cardíaca grave).

Aldactone-A debe usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática, dado que las alteraciones leves del equilibrio de líquidos y electrolitos podrían precipitar un coma hepático.

PRECAUCIONES

Es aconsejable la estimación periódica de los electrolitos séricos debido a la posibilidad de que se presenten hipercalemia y probable elevación transitoria del nitrógeno ureico sanguíneo, especialmente en pacientes con función renal previamente deteriorada.



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

Las determinaciones de electrolitos séricos y urinarios cobran mayor importancia cuando el paciente sufre vómitos en exceso o recibe líquidos por vía parenteral. Los signos o síntomas de advertencia de un desequilibrio de electrolitos y líquidos, independientemente de la causa, incluyen: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales, tales como náuseas o vómitos. Puede presentarse hipercalemia en pacientes con deterioro de la función renal o una ingesta excesiva de potasio, y esto puede causar irregularidades cardíacas que podrían resultar fatales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de espironolactona y suplementos de potasio, dieta rica en potasio u otros diuréticos ahorradores de potasio, dado que esto podría provocar hipercalemia y causar irregularidades cardíacas (ver tratamiento de hipercalemia en SOBREDOSIFICACIÓN).

Si se sospecha la aparición de hipercalemia (algunos signos de advertencia son la parestesia, debilidad muscular, fatiga, parálisis flácida de las extremidades, bradicardia y shock), debe realizarse un electrocardiograma (ECG). Sin embargo, es importante controlar los niveles séricos de potasio debido a que una leve hipercalemia podría no estar asociada a cambios en el ECG.

Si se presenta hipercalemia, debe discontinuarse la administración de Aldactone-A inmediatamente.

La espironolactona puede producir acidosis metabólica leve. Se ha reportado la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica reversible, habitualmente asociada con hipercalemia en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, aún en presencia de función renal normal.

La espironolactona puede producir hiponatremia, manifestada por sequedad bucal, sed, letargo, adormecimiento y bajos niveles plasmáticos de sodio, especialmente cuando se administra Aldactone-A en combinación con otros diuréticos. También se puede presentar hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en un clima caluroso.

Los médicos deben advertir que puede desarrollarse ginecomastia en asociación con el uso de espironolactona. Se ha reportado la aparición de ginecomastia, generalmente reversible, especialmente cuando se utiliza la espironolactona en dosis altas y durante períodos prolongados (ver REACCIONES ADVERSAS). En casos raros, algunos agrandamientos mamarios pueden persistir.

Pruebas de laboratorio: Se debe realizar una determinación periódica del nivel de electrolitos séricos para detectar un posible desequilibrio electrolítico, en intervalos adecuados y en particular en los pacientes de edad avanzada o con deterioro significativo de la función renal o hepática.

Interacciones medicamentosas

Antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de la aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular, y otras drogas que causan hipercalemia: El uso concomitante de estos medicamentos con espironolactona puede resultar en hipercalemia severa.

Como la espironolactona potencia la acción de otros diuréticos y antihipertensivos se deberá realizar el ajuste de dosis respectivo cuando se asocien estos fármacos.

Alcohol, barbitúricos o estupefacientes: Podría ocurrir una potenciación de la hipotensión ortostática.

Corticoesteroides, ACTH: Podría intensificarse la pérdida de electrolitos, en particular hipocalemia.

Litio: En general, no debe administrarse litio con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el clearance renal del litio y contribuyen a un riesgo alto de toxicidad por litio.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, la tubocurarina): Podría aumentar la respuesta al relajante muscular. Cuando se utilice un agente bloqueante ganglionar, la dosis se deberá reducir en un 50%.



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



Cuando se asocie espironolactona con *antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*, (por ej. indometacina), *inhibidores de la enzima convertidora (ECA)* o *antagonistas de la angiotensina II*, sobre todo cuando se utilicen altas dosis o exista deterioro de la función renal, se deberá realizar control del potasio sérico por la posibilidad de hipercalcemia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): En algunos pacientes, la administración de un AINE puede reducir el efecto diurético, natriurético e antihipertensivo de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y las tiazidas. La combinación de AINE, tal como la indometacina, con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado con la aparición de hipercalcemia grave. Por lo tanto, cuando se utiliza Aldactone-A concomitantemente con AINE, debe controlarse minuciosamente al paciente para determinar si se logra el efecto diurético deseado.

Inhibidores de la ECA: La administración concomitante de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio ha estado asociada con hipercalcemia grave.

La espironolactona reduce la respuesta vascular a la *noradrenalina*. En consecuencia, debe tomarse precaución en el manejo de pacientes sometidos a anestesia regional o general, mientras se encuentran en tratamiento con espironolactona.

Se ha demostrado que la espironolactona incrementa la vida media de la digoxina. Esto puede llevar a un aumento de los niveles séricos de *digoxina* y subsecuentemente a toxicidad digital. Cuando se administra espironolactona puede ser necesario reducir las dosis de mantenimiento y el paciente debe ser monitoreado para evitar una sobredosis o dosis subterapéuticas de digital.

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

Interacciones medicamentosas en análisis de laboratorio: Se han publicado varios informes de posibles interferencias de Aldactone-A o sus metabolitos con el radioinmunoensayo de la digoxina. No se han establecido completamente ni el alcance ni la significancia clínica potencial de esta interferencia (que podría ser específica para este ensayo).

Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de la fertilidad

La espironolactona administrada por vía oral ha demostrado ser tumorigénica en estudios de administración en la dieta a ratas; 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 un estudio de 24 meses de duración, a la misma cepa de ratas se le administraron dosis de aproximadamente 10, 30, 100 y 150 mg de espironolactona/kg/día, y el rango de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos de los adenomas hepatocelulares y los tumores testiculares de células intersticiales 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 pero no relacionado con la dosis de los pólipos estromales benignos del endometrio uterino.

Se observó una incidencia relacionada con la dosis (más de 20 mg/kg/día) de leucemia mielocítica en ratas a las que se alimentó con dosis diarias de canreonato de potasio (un compuesto químicamente similar a espironolactona cuyo metabolito primario, la canrenona, también es uno de los productos principales de espironolactona para los seres humanos) durante un período de un año. En dos estudios

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

en ratas, de dos años de duración, la administración oral de canreonato de potasio estuvo asociada con la ocurrencia de leucemia mielocítica y tumores hepáticos, tiroideos, testiculares y mamarios.

La espironolactona y el canreonato de potasio no produjeron efectos mutagénicos significativos en bacterias u hongos. Sin activación metabólica, tanto la espironolactona como el canreonato 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 canreonato 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.

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.

Embarazo

Efectos teratogénicos. Embarazo Categoría C. 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. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados de espironolactona en mujeres embarazadas. La espironolactona tiene efectos endócrinos conocidos en animales, que incluyen efectos progestacionales y antiandrogénicos. El efecto antiandrogénico puede provocar un efecto colateral estrogénico aparente



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



en humanos, tal como la ginecomastia. Por lo tanto, antes del uso de Aldactone-A en mujeres embarazadas debe ponderarse el beneficio esperado contra los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

La canrenona, un metabolito activo de la espironolactona pasa a la leche materna. Si se considera esencial el uso de la droga deberá instituirse un método alternativo para la alimentación del lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

En algunos pacientes se han informado casos de somnolencia y mareos. Se debe tener precaución para conducir vehículos u operar maquinarias, hasta determinar la respuesta al tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Otras reacciones adversas asociadas al uso de espironolactona son infrecuentes e incluyen:

Trastornos gastrointestinales: cólicos, diarreas, calambres, náuseas, gastritis, vómitos, úlcera y sangrado digestivo.

Trastornos del Sistema nervioso: adormecimiento, letargo, cefalea, mareos, cambios en la libido, confusión mental, ataxia.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, alopecia, hipertrichosis, prurito, erupción cutánea, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres en las piernas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: desequilibrio electrolítico, hipercalcemia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal. Se informaron muy pocos casos de toxicidad colestática/hepatocelular combinadas, con un caso fatal, con la administración de Aldactone-A.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda.

Trastornos reproductivos: incapacidad para lograr y mantener la erección, irregularidades menstruales o amenorrea, hirsutismo, cambios en la voz y hemorragias postmenopáusicas. Puede desarrollarse ginecomastia en asociación con el uso de espironolactona; el desarrollo de ginecomastia parece estar relacionado tanto con la dosis, como con la duración del tratamiento y normalmente es reversible cuando se discontinúa Aldactone-A. En casos raros, algunos agrandamientos mamarios pueden persistir. Dolor en las mamas. Se han informado casos de carcinoma mamario en pacientes en tratamiento con Aldactone-A, pero no se ha establecido una relación de causa y efecto.

Trastornos hematológicos: leucopenia (incluso agranulocitosis) y trombocitopenia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general.

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

Tratamiento: Inducción del vómito o evacuación del estómago por lavado.

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



No existe antídoto específico. El tratamiento debe ser complementario para mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales.

En caso de sobredosificación, los síntomas suelen ceder con la sola suspensión del medicamento. Cuando sea necesario, deberá corregirse el desequilibrio electrolítico. En caso de hipercalcemia administrar diuréticos excretores de potasio, glucosa (20-50%) e insulina 0,25 a 0,5 unidades/gramo de glucosa. Estas medidas son temporales y deben repetirse cuando sean necesarias.

Se podrán administrar resinas de intercambio catiónico tales como el sulfonato sódico de poliestireno por vía oral o rectal. En caso de hipercalcemia persistente, es posible que sea necesario realizar diálisis. Los pacientes con deterioro de la función renal también podrían desarrollar hipercalcemia inducida por la espironolactona. En estos casos, Aldactone-A debe discontinuarse inmediatamente.

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 °C.

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.

Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica, Sandra B. Maza

Uruguay - Importado por: Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollati 1474 of. 302, Montevideo.

D.T. Q.F. Laura Conti

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 2/Julio/2013

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

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