



**ALDACTONE®**  
(Espironolactona)  
**Tabletas**

**ADVERTENCIA**

ALDACTONE se ha demostrado que es un tumorigeno en estudios de toxicidad crónica en ratas (*ver Precauciones*). ALDACTONE debe ser utilizado sólo bajo las condiciones descritas en *Indicaciones y Uso*. Debe evitarse el uso innecesario de este fármaco.

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

ALDACTONE A 25 mg Tabletas  
ALDACTONE 100 100 mg Tabletas

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta de ALDACTONE A 25 mg Tabletas contiene: 25mg de espironolactona

Cada tableta de ALDACTONE 100 100 mg Tabletas contiene: 100 mg de espironolactona

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1

**3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Administración oral

**4. FORMA FARMACÉUTICA**

Tabletas

**5. ACCIONES Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

*Mecanismo de acción:* ALDACTONE (espironolactona) es un antagonista específico de la aldosterona, actuando principalmente mediante la unión competitiva de los receptores al sitio de intercambio aldosterona-dependiente de sodio-potasio en el túbulo contorneado distal. ALDACTONE produce un aumento de las cantidades de sodio y agua a ser excretados, mientras que el potasio es retenido. ALDACTONE actúa como un diurético y como un medicamento antihipertensivo por este mecanismo. También puede ser administrado solo o con otros agentes diuréticos, que actúan más proximalmente en el túbulo renal.

*Actividad antagonista de la Aldosterona:* Los niveles aumentados del mineralocorticoide, aldosterona, están presentes en el hiperaldosteronismo primario y secundario. Estados edematosos en los que el aldosteronismo secundario está por lo general involucrado, incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Mediante la competencia con aldosterona por los sitios de los receptores, ALDACTONE proporciona una terapia eficaz para el edema y ascitis en estas condiciones. ALDACTONE contrarresta el aldosteronismo secundario inducido por la depleción de volumen y la pérdida de sodio asociada causada por la terapia diurética activa.

ALDACTONE es eficaz para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con hiperaldosteronismo primario. También es eficaz en la mayoría de 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.

A través de su acción en antagonizar el efecto de la aldosterona, ALDACTONE inhibe el intercambio de sodio por potasio en el túbulo renal distal y ayuda a prevenir la pérdida de potasio.

ALDACTONE no ha demostrado que eleva el ácido úrico sérico, para precipitar la gota, o para alterar el metabolismo de los carbohidratos.

*Farmacocinética:* ALDACTONE es rápida y extensamente metabolizado. Los productos que contienen azufre son predominante metabolitos y se cree que son los principales responsables, junto con ALDACTONE, por los efectos terapéuticos del fármaco. Los siguientes datos farmacocinéticos fueron obtenidos de 12 voluntarios sanos tras la administración de 100 mg de espironolactona (ALDACTONE tabletas) diariamente durante 15 días. El 15avo día, la espironolactona se administró inmediatamente después de un desayuno bajo en grasa y se extrajo sangre a partir de entonces.

	<b>El factor de acumulación: AUC (0-24 hr, día 15)/AUC (0-24 hr, día 1)</b>	<b>Pico Medio de Concentración Sérica</b>	<b>Media (SD) de Vida Media Post-Estado Estacionario</b>
7- $\alpha$ -(tiometil) espironolactona (TMS)	1.25	391 ng/ml en 3.2 hr	13.8 hr (6.4) (terminal)
6- $\beta$ -hidroxi-7- $\alpha$ -(Tiometil) espironolactona (HTMS)	1.50	125 ng/ml en 5.1 hr	15.0 hr (4.0) (terminal)
Canrenona (C)	1.41	181 ng/ml en 4.3 hr	16.5 hr (6.3) (terminal)
Espironolactona	1.30	80 ng/ml en 2.6 hr	Aproximadamente 1.4 hr (0.5) ( $\beta$ vida media)

La actividad farmacológica de los metabolitos de la espironolactona en el hombre no se conoce. Sin embargo, en la rata adrenalectomizada las actividades antiminerlocorticoides de los metabolitos C, TMS, y HTMS, relacionados a la espironolactona fueron 1.10, 1.28, y 0.32, respectivamente. Relativo 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 los humanos las potencias de TMS y de 7- $\alpha$ -tioespirolactona para revertir los efectos del mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, en la composición de electrolitos en orina fueron 0.33 y 0.26, respectivamente, en relación a la espironolactona. Sin embargo, dado que las concentraciones séricas de estos esteroides no fueron determinadas, su absorción incompleta y/o metabolismo de primer paso no se pudo descartar como una razón para sus actividades *in vivo* reducidas.

La espironolactona y sus metabolitos son más de 90% ligados a las proteínas plasmáticas. Los metabolitos son excretados principalmente en la orina y secundariamente en la bilis.

El efecto de los alimentos sobre la absorción de la espironolactona (dos tabletas de 100 mg de ALDACTONE) fue evaluado en un estudio de dosis única de 9 voluntarios sanos, libres de fármacos. Los alimentos aumentaron la biodisponibilidad de espironolactona no metabolizada en casi 100%. La importancia clínica de este hallazgo no se conoce.

## 6. INDICACIONES Y USO

ALDACTONE (espironolactona) está indicado en el tratamiento de:

### **Hiperaldosteronismo primario** para:

Establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario por ensayo terapéutico.

El tratamiento preoperatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.

La terapia de mantenimiento a largo plazo para pacientes con adenomas adrenales discretos productores de aldosterona quienes se les consideran tener un riesgo operatorio pobre o quienes declinan la cirugía.

La terapia de mantenimiento a largo plazo para pacientes con hiperplasia adrenal bilateral micro o macro nodular (Hiperaldosteronismo idiopático).

**Condiciones edematosas** para los pacientes con:

**Insuficiencia cardíaca congestiva:** Para el manejo del edema y la retención de sodio cuando el paciente sólo responde en parte a, o es intolerante a, otras medidas terapéuticas. ALDACTONE está indicado también para los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tomando digitálicos cuando otras terapias se consideran inadecuadas.

**Cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis:** Los niveles de aldosterona pueden ser excepcionalmente altos en esta condición. ALDACTONE está indicado como terapia de mantenimiento, junto con descanso en cama y la restricción de líquidos y sodio.

**Síndrome Nefrótico:** Para los pacientes nefróticos cuando el tratamiento de la enfermedad subyacente, restricción de la ingesta de líquidos y sodio, y el uso de otros diuréticos no dan una respuesta adecuada.

### **Hipertensión esencial**

ALDACTONE está indicado en el tratamiento de la hipertensión, para bajar la presión arterial. Bajar la presión arterial reduce el riesgo de episodios cardiovasculares mortales y no mortales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. Se han observado estos beneficios en ensayos controlados de medicamentos antihipertensores de una amplia variedad de clases farmacológicas.

El control de la hipertensión arterial debe ser parte de una gestión integral de riesgos cardiovasculares que incluya, según convenga, 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. Encontrará sugerencias sobre metas y controles específicos consultando las guías publicadas, tales como las del Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC) del Programa Educativo Nacional sobre la Hipertensión 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 arterial y no a otra propiedad farmacológica de los medicamentos. La respuesta cardiovascular más consistente 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 un mayor riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor a presiones arteriales más altas, por lo que, incluso una reducción moderada de la hipertensión grave puede producir ventajas considerables. La reducción del riesgo relativo a raíz de una reducción de la presión arterial 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 (por ejemplo los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se espera que dichos pacientes se beneficien de tratamientos más agresivos para reducir la presión arterial hasta una meta más baja.

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

Por lo general, en combinación con otros fármacos, ALDACTONE está indicado para pacientes quienes no pueden ser tratados adecuadamente con otros agentes o para quienes otros agentes se consideran inadecuados.

### **Hipokalemia**

Para el tratamiento de pacientes con hipokalemia cuando otras medidas son consideradas inapropiadas o inadecuadas. ALDACTONE también está indicado para la profilaxis de hipokalemia en pacientes que toman diuréticos cuando otras medidas se consideran inadecuadas o inapropiadas.

### **Insuficiencia cardíaca severa (NYHA clase III - IV)**

Para aumentar la supervivencia y reducir la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca cuando se utiliza en adición a la terapia estándar.

**Uso durante el embarazo.** El uso rutinario de diuréticos en una mujer de otra manera sana es inadecuado y expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay evidencia satisfactoria de que sean útiles en el tratamiento de desarrollo de la toxemia.

El edema durante el embarazo puede deberse a causas patológicas o a partir de consecuencias fisiológicas y mecánicas del embarazo.

ALDACTONE se indica en el embarazo cuando el edema se debe a causas patológicas como lo es en la ausencia del embarazo (sin embargo, ver *Precauciones: Embarazo*). El edema dependiente del embarazo, como resultado de la restricción de retorno venoso por el útero expandido, es tratado adecuadamente a través de la elevación de las extremidades inferiores y el uso de medias de soporte; el uso de diuréticos para bajar el volumen intravascular en este caso no es compatible ni necesario.

Hay hipervolemia durante el embarazo normal, que no es perjudicial para el feto o para la madre (en ausencia de enfermedad cardiovascular), pero que se asocia con edema, incluyendo edema generalizado, en la mayoría de las mujeres embarazadas. Si este edema produce molestias, el aumento del decúbito a menudo proporciona alivio. En raras ocasiones, este edema puede causar incomodidad extrema que no se alivia con el reposo. En estos casos, un curso corto de diuréticos puede proporcionar alivio y puede ser apropiado.

## **7. CONTRAINDICACIONES**

ALDACTONE está contraindicado en pacientes con anuria, insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal de excreción o hiperkalemia, la enfermedad de Addison y con el uso concomitante de eplerenona.

## **8. ADVERTENCIAS**

**Suplementación de potasio.** La suplementación de potasio, ya sea en forma de medicación o como una dieta rica en potasio, normalmente no debe ser dada en asociación con la terapia de ALDACTONE. La ingesta excesiva de potasio puede provocar hiperkalemia en pacientes que reciben ALDACTONE (ver *Precauciones: General*).

La administración simultánea de ALDACTONE con los siguientes medicamentos o fuentes de potasio puede conducir a hiperkalemia severa:

- Otros diuréticos ahorradores de potasio
- Inhibidores de la ECA
- Antagonistas de la Angiotensina II
- Bloqueadores de Aldosterona
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ejemplo. indometacina
- Heparina y heparina de bajo peso molecular
- Otros fármacos o afecciones que se sabe causan hiperkalemia
- Suplementos de potasio
- Dieta rica en potasio

- Sustitutos de la sal que contengan potasio

ALDACTONE no se debe administrar simultáneamente con otros diuréticos ahorradores de potasio.

ALDACTONE, cuando se usa con inhibidores de la ECA o indometacina, incluso en presencia de un diurético, se ha asociado con hiperkalemia severa. Se debe tener mucho cuidado cuando ALDACTONE se emplea de forma concomitante con estos fármacos.

**Hiperkalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca severa.** La hiperkalemia puede ser mortal. Es de suma importancia supervisar y manejar el potasio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, quienes reciben ALDACTONE. Evite el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio. Evite el uso de suplementos de potasio por vía oral en pacientes con potasio sérico  $> 3.5$  mEq/L. RALES excluyó a los pacientes con creatinina sérica  $> 2.5$  mg/dL o un reciente aumento de la creatinina sérica  $> 25\%$ . La vigilancia recomendada de potasio y de creatinina es de una semana después de iniciar o aumentar la dosis de ALDACTONE, mensualmente durante los primeros 3 meses, luego trimestral durante un año, y luego cada 6 meses. Discontinuar o interrumpir el tratamiento para el potasio sérico  $>5$  mEq/L o para creatinina sérica  $>4$  mg/dL.

ALDACTONE se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática debido a que alteraciones menores del equilibrio de fluidos y electrolitos pueden precipitar en coma hepático.

El litio generalmente no se debe administrar con diuréticos (ver: *Precauciones: Interacciones Medicamentosas*).

## 9. PRECAUCIONES

**General:** Todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos deben ser observados para evidenciar desequilibrio de líquidos o electrolitos, por ejemplo, hipomagnesemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, e hiperkalemia.

Las determinaciones de electrolitos en suero y orina son particularmente importantes cuando el paciente está vomitando excesivamente o está recibiendo fluidos por vía parenteral. Los signos o síntomas de advertencia y de desequilibrio de fluidos y electrolitos, independientemente de la causa, incluyen sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. La hiperkalemia puede ocurrir en pacientes con deterioro de la función renal o ingesta excesiva de potasio y puede causar irregularidades cardíacas, lo que puede ser fatal. Consecuentemente, ningún suplemento de potasio debe ser ordinariamente dado con ALDACTONE.

Un electrocardiograma (ECG) se debe obtener si se sospecha hiperkalemia (signos de advertencia que incluyen parestesia, debilidad muscular, fatiga, parálisis flácida de extremidades, bradicardia y shock). Sin embargo, es importante monitorear los niveles séricos de potasio ya que la hiperkalemia leve no debe estar asociada con cambios en el ECG.

Si la hiperkalemia está presente, ALDACTONE debe discontinuarse inmediatamente. Con hiperkalemia severa, la situación clínica dicta los procedimientos a ser empleados. Estos incluyen la administración intravenosa de solución de cloruro de calcio, solución bicarbonato de sodio y/o la administración oral o parenteral de glucosa con una preparación de insulina de acción rápida. Estas son medidas temporales a ser repetidas según sea necesario. Las resinas de intercambio catiónico, como el sulfonato poliestireno de sodio puede ser administrada vía oral o rectal. La hiperkalemia persistente puede requerir diálisis.

La acidosis metabólica hiperclorémica reversible, usualmente en asociación con hiperkalemia, ha sido reportada que ocurra en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso en la presencia de función renal normal.

La hiponatremia dilucional, se manifiesta por sequedad de la boca, sed, letargo y somnolencia, y se confirmada por un nivel sérico bajo de sodio, puede ser causada o agravada, sobre todo cuando se administra ALDACTONE en combinación con otros diuréticos, y la hiponatremia dilucional puede aparecer en pacientes

edematosos en clima cálido, la terapia apropiada es la restricción de agua en lugar de la administración de sodio, excepto en raros casos cuando la hiponatremia es peligrosa para la vida.

La terapia con ALDACTONE puede causar una elevación transitoria del BUN, especialmente en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. ALDACTONE puede causar acidosis leve.

La ginecomastia se puede desarrollar en asociación con el uso de ALDACTONE; los médicos deben estar alerta a su posible aparición. El desarrollo de ginecomastia parece estar relacionado tanto con el nivel de dosis y la duración del tratamiento y normalmente es reversible cuando se discontinúa ALDACTONE. En algunos casos raros el aumento de las mamas puede persistir cuando ALDACTONE es discontinuado.

Se ha reportado somnolencia y mareo en algunos pacientes. Se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que se haya determinado la respuesta al tratamiento inicial.

**Información para pacientes:** Los pacientes que reciben ALDACTONE deben ser advertidos de evitar suplementos de potasio y alimentos que tengan altos niveles de potasio, incluyendo sustitutos de la sal.

**Pruebas de laboratorio:** La determinación periódica de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios electrolíticos debe hacerse a intervalos apropiados, sobre todo en los ancianos y aquellos con una alteración significativa renal o hepática.

#### **Interacciones medicamentosas:**

***Inhibidores de la ECA:*** La administración concomitante de inhibidores de la ECA con diuréticos ahorradores de potasio ha sido asociada con hiperkalemia severa.

***Antagonistas de la Angiotensina II, bloqueadores de la aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular, y otros fármacos que se saben causan hiperkalemia.*** La administración concomitante puede conducir a hiperkalemia severa.

***Alcohol, barbitúricos o narcóticos:*** Puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

***Corticosteroides, ACTH:*** Puede ocurrir intensificación de la depleción electrolítica, especialmente hipokalemia.

***Aminas presoras (por ejemplo, norepinefrina):*** ALDACTONE reduce la respuesta vascular a norepinefrina. Por lo tanto, se debe tener precaución en el manejo de pacientes sometidos a anestesia regional o general, mientras que estén siendo tratados con ALDACTONE.

***Relajantes del musculo esqueléticos, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina):*** Puede causar un posible aumento de la capacidad de respuesta al relajante muscular.

***Litio:*** El litio generalmente no debe administrarse con diuréticos. Los diuréticos reducen la depuración renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio.

***Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):*** En algunos pacientes, la administración de un AINEs puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio y tiazidas. La combinación de AINEs, por ejemplo, indometacina, con diuréticos ahorradores de potasio ha sido asociada con hiperkalemia severa. Por lo tanto, cuando ALDACTONE y los AINEs se utilizan concomitantemente, el paciente debe ser observado de cerca para determinar si el efecto deseado del diurético es obtenido.

***Digoxina:*** Se ha demostrado que ALDACTONE aumenta la vida media de la digoxina. Esto puede resultar en un incremento de los niveles séricos de digoxina y subsecuentemente la toxicidad digitalica. Puede ser necesario reducir las dosis de mantenimiento y de digitalización cuando ALDACTONE es administrado, y el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para evitar la sobre-digitalización o una digitalización baja.

**Colestiramina:** Se ha reportado acidosis metabólica hiperkalemica en pacientes que reciben ALDACTONE tratados simultáneamente con colestiramina.

**Interacciones de Fármaco/Laboratorio de prueba:** Varios reportes de la posible interferencia con la digoxina radioinmunoensayo por ALDACTONE, o de sus metabolitos, han aparecido en la literatura. Ni en la extensión ni en el significado potencial clínico de su interferencia (que puede ser ensayo-específico) ha sido totalmente establecido.

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:** La administración oral de ALDACTONE ha demostrado ser un tumorigeno en los estudios de administración de la dieta realizados en ratas, con sus efectos proliferativos manifestados en los órganos endocrinos y el hígado. En un estudio de 18 meses utilizando dosis de 50, 150 y 500 mg/kg/día, hubo aumentos estadísticamente significativos en los adenomas benignos de la tiroides y testículos y, en ratas macho, un aumento dosis-relación en cambios proliferativos en el hígado (incluyendo hepatocitomegalia y nódulos hiperplásicos). En un estudio de 24 meses en los que la misma raza de rata fueron administradas con dosis de alrededor de 10, 30, 100 y 150 mg ALDACTONE/kg/día, el rango de efectos proliferativos incluyeron un aumento significativo en los adenomas hepatocelulares y tumores testiculares de células intersticiales en los machos, y aumentos significativos en los adenomas de células foliculares tiroideas y carcinomas en ambos sexos. También hubo una diferencia estadísticamente significativa, pero no relacionada con la dosis, de aumento de los pólipos endometriales estromales uterinos benignos en las hembras.

Una incidencia relacionada con la dosis (más de 20 mg/kg/día) de leucemia mieloide se observó en las ratas alimentadas con dosis diarias de canrenoato de potasio (un compuesto químico similar a ALDACTONE y cuyo principal metabolito, canrenona, es también un producto importante de ALDACTONE en el hombre) por un período de un año. En dos años de estudios en ratas, la administración oral de canrenoato de potasio se asoció con leucemia mielocítica y tumores hepáticos, tiroideos, testiculares y de mama.

Ni ALDACTONE ni canrenoato de potasio produjeron efectos mutagénicos en pruebas con bacterias o levadura. En ausencia de activación metabólica, ni ALDACTONE ni canrenoato de potasio ha demostrado ser mutagénicos en pruebas en mamíferos *in vitro*. En presencia de activación metabólica, ALDACTONE ha sido reportado de ser negativo en algunas pruebas de mutagenicidad en mamíferos *in vitro* y no concluyente (pero ligeramente positivo) para mutagenicidad en otras pruebas de mamíferos *in vitro*. En presencia de activación metabólica, canrenoato de potasio ha reportado un resultado positivo para mutagenicidad en algunas pruebas de mamíferos *in vitro*, concluyente en otras, y negativa en otras más.

En un estudio de reproducción de tres camadas en ratas hembras que recibieron dosis dietéticas de 15 y 50 mg ALDACTONE/kg/día, no hubo efectos sobre el apareamiento y la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en incidencia de crías nacidas muertas a 50 mg/kg/día. Cuando se inyectó en las ratas hembras (100 mg/kg/día durante 7 días, i.p.), se encontró que ALDACTONE aumenta la longitud del ciclo estral al prolongar el Diestro durante el tratamiento e induce un Diestro constante durante un período de observación de dos semanas post tratamiento. Estos efectos fueron asociados con el desarrollo del folículo ovárico retardado y una reducción en los niveles circulantes de estrógeno, lo que se espera que deteriore el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. ALDACTONE (100 mg/kg/día), administrado i.p. a ratones hembra durante un periodo de convivencia de dos semanas con machos sin tratamiento, disminuyó el número de ratones apareados que concibieron (el efecto demuestra ser causado por una inhibición de la ovulación) y disminuyó el número de embriones implantados en las que quedaron embarazadas (el efecto demuestra ser causado por una inhibición de la implantación), y a 200 mg/kg, también aumentó el periodo de latencia de apareamiento.

**Embarazo: Efectos teratogénicos.** Embarazo Categoría C. Estudios de teratología con ALDACTONE se han llevado a cabo en ratones y conejos a dosis de hasta 20 mg/kg/día. Sobre una base de superficie corporal, esta dosis en el ratón es sustancialmente inferior a la dosis máxima recomendada en humanos y, en el conejo, aproximadamente a la dosis máxima recomendada en humanos. No se observaron efectos teratogénicos o embriotóxicos en ratones, pero la dosis 20 mg/kg provocó un aumento en la tasa de resorción y un menor número de fetos vivos en los conejos. Debido a su actividad anti-androgénica y la exigencia de testosterona para morfogénesis masculina, ALDACTONE puede tener el potencial de afectar negativamente la diferenciación sexual del macho durante la embriogénesis. Cuando se administró a las ratas a 200 mg/kg/día entre los días 13 y

21 de gestación (embriogénesis tardía y el desarrollo fetal), la feminización de los fetos machos fue observada. La descendencia expuesta durante el final del embarazo a dosis de ALDACTONE 50 y 100 mg/kg/día mostraron cambios en el aparato reproductor, incluyendo disminuciones dependientes de la dosis en el peso de la próstata ventral y vesículas seminales en los machos, los ovarios y el útero que se alargaron en las hembras, y otros indicios de disfunción endocrina, que persisten hasta la edad adulta. No hay estudios adecuados suficientes y bien controlados con ALDACTONE en mujeres embarazadas. ALDACTONE tiene efectos endocrinos conocidos en animales, incluidos los efectos progestacionales y antiandrogénicos. Los efectos antiandrogénicos pueden resultar en evidentes efectos secundarios estrogénicos en humanos, tales como la ginecomastia. Por lo tanto, el uso de ALDACTONE en mujeres embarazadas requiere que el beneficio anticipado sopesa frente a los posibles riesgos para el feto.

**Madres lactantes:** Canrenona, un principal metabolito (y activo) de ALDACTONE, aparece en la leche materna. Debido a que ALDACTONE se ha encontrado ser tumorigeno en ratas, una decisión se debe tomar sin suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Si el uso del fármaco se considera esencial, un método alternativo de alimentación infantil debe ser instituido.

**Uso pediátrico:** La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

## 10. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas y, dentro de cada categoría (sistema corporal), se enumeran en orden decreciente en severidad.

*Digestivo:* Hemorragia gástrica, úlcera, gastritis, diarrea, calambres y las náuseas, vómitos.

*Reproductivo:* Ginecomastia (*ver Precauciones*), la incapacidad de lograr o mantener la erección, menstruaciones irregulares o amenorrea, sangrado posmenopáusico, dolor mamario. El carcinoma de mama se ha informado en pacientes que toman ALDACTONE pero una relación de causa y efecto no ha sido establecida.

*Hematológico:* Leucopenia (incluyendo agranulocitosis), trombocitopenia.

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

*Metabolismo:* La hiperkalemia, desorden electrolítico (*ver Advertencias y Precauciones*).

*Musculoesquelético:* Calambres en la pierna.

*Sistema nervioso/psiquiátricos:* Letargo, confusión mental, ataxia, mareo, dolor de cabeza, somnolencia.

*Hígado/biliar:* Muy pocos casos de toxicidad colestásica/hepatocelular mixta, con una fatalidad reportada, se han reportado con la administración ALDACTONE.

*Renal:* La disfunción renal (incluyendo insuficiencia renal)

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

## 11. SOBREDOSIS

La DL<sub>50</sub> oral de ALDACTONE es mayor que 1000 mg/kg en ratones, ratas y conejos.

La sobredosis aguda de ALDACTONE puede manifestarse por somnolencia, confusión mental, erupción eritematosa o maculopapular, náuseas, vómitos, mareos o diarrea. En raras ocasiones, casos de hiponatremia, hiperkalemia, o coma hepático pueden ocurrir en pacientes con enfermedad hepática severa, pero es poco



probable debido a una sobredosis aguda. Se puede producir hiperkalemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

**Tratamiento:** Inducir el vómito o la evacuación del estómago por lavado. No hay antídoto específico. El tratamiento es de apoyo para mantener la hidratación, balance electrolítico, y las funciones vitales.

Los pacientes que tienen insuficiencia renal pueden desarrollar hiperkalemia inducida por espironolactona. En tales casos, ALDACTONE debe discontinuarse inmediatamente. Con hiperkalemia severa, la situación clínica dicta los procedimientos a ser empleados. Estos incluyen la administración intravenosa de solución de cloruro de calcio, solución de bicarbonato de sodio y/o la administración oral o parenteral de glucosa con un preparado de insulina de acción rápida. Estas son medidas temporales que se repiten según sea necesario. Las resinas de intercambio catiónico, como el sulfonato poliestireno de sodio pueden ser administradas oralmente o rectalmente. La hiperkalemia persistente puede requerir diálisis.

## 12. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

**Hiperaldosteronismo primario.** ALDACTONE se puede emplear como una medida diagnóstica inicial para proporcionar evidencia presuntiva de hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes están en una dieta normal.

**Prueba larga:** ALDACTONE se administra en una dosis diaria de 400 mg durante tres a cuatro semanas. La corrección de la hipokalemia y de la hipertensión proporciona evidencia presuntiva para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

**Prueba corta:** ALDACTONE se administra en una dosis diaria de 400 mg durante cuatro días. Si el potasio sérico aumenta durante la administración de ALDACTONE, pero disminuye cuando ALDACTONE se discontinúa, un presunto diagnóstico de hiperaldosteronismo primario debe ser considerado.

Tras el diagnóstico de hiperaldosteronismo se han establecido procedimientos de prueba más definitivos, ALDACTONE puede ser administrado en dosis de 100 a 400 mg al día en preparación para la cirugía. Para los pacientes que se consideran no aptos para la cirugía, ALDACTONE se puede emplear para terapia de mantenimiento a largo plazo con la menor dosis efectiva determinada para cada paciente.

**Edema en adultos (*insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática o síndrome nefrótico*).** Es recomendada una dosis inicial diaria de 100 mg de ALDACTONE administrado ya sea en dosis única o dividida, pero puede variar de 25 a 200 mg al día. Cuando se le presente como el único agente de la diuresis, ALDACTONE debe continuarse durante al menos cinco días en el nivel de dosis inicial, después del cual se puede ajustar al nivel óptimo terapéutico o de mantenimiento administrado en dosis única diaria o dividida. Si, después de cinco días, una respuesta diurética adecuada para ALDACTONE no ha ocurrido, un segundo diurético que actúa más proximalmente en el túbulo renal puede ser añadido al régimen. Debido al efecto aditivo de ALDACTONE cuando se administran conjuntamente con tales diuréticos, una mayor diuresis por lo general comienza en el primer día de tratamiento combinado; la terapia combinada está indicada cuando una diuresis más rápida es deseada. La dosificación de ALDACTONE debe permanecer sin cambios cuando otro tratamiento diurético es añadido.

**Hipertensión esencial.** Para los adultos, una dosis diaria inicial de 50 a 100 mg de ALDACTONE administrados ya sea en dosis única o dividida es recomendada. ALDACTONE también se puede administrar con diuréticos que actúan de manera más proximal en el túbulo renal o con otros agentes antihipertensivos. El tratamiento con ALDACTONE se debe continuar por lo menos dos semanas, ya que la respuesta máxima no puede ocurrir antes de este tiempo. Posteriormente, la dosis debe ajustarse según la respuesta del paciente.

**Hipokalemia.** ALDACTONE en una dosis de entre 25 mg a 100 mg diarios es útil en el tratamiento de una hipokalemia inducida por diuréticos, cuando los suplementos orales de potasio o de otros regímenes ahorradores de potasio se consideran inadecuados.

**Insuficiencia cardíaca severa en combinación con la terapia estándar (NYHA clase III - IV).** El

tratamiento debe iniciarse con 25 mg ALDACTONE una vez al día si el potasio sérico del paciente es  $\leq 5,0$  mEq/L y la creatinina sérica del paciente es  $\leq 2,5$  mg/dL. Los pacientes quienes toleran 25 mg una vez al día pueden tener un incremento en sus dosis a 50 mg una vez al día como está clínicamente indicado. Los pacientes que no toleran dosis de 25 mg una vez al día pueden tener una reducción en su dosis a 25 mg cada dos días. **Ver ADVERTENCIAS: Hiperkalemia en pacientes con insuficiencia cardiaca severa** para el asesoramiento sobre el control de potasio sérico y la supervisión de la creatinina sérica.

### **13. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **13.1 Lista de excipientes**

##### **ALDACTONE A 25 mg Tabletas:**

Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Sabor a menta 25999, Laca color amarillo N° 6 (C.I. 15985) y Laca color azul N° 1 (C.I. 42090).

##### **ALDACTONE 100 100 mg Tabletas:**

Lactosa Monohidratada, Croscarmelosa de sodio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Sabor a menta 25999 y Amarillo N° 10 (C.I. 47005).

#### **13.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida

#### **13.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

#### **13.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a temperatura inferior a 30°C y en un lugar seco. Proteger de la luz.

#### **13.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100