



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento de producto: Espironolactona

Fecha de la última revisión: 30 de Mayo de 2012

Fecha efectiva: 12 de Junio de 2014

Versión CDS: 8.0

1 NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

ALDACTONE®

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Espironolactona 25 mg o 100 mg.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas para administración oral.

4 DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Espironolactona está indicada para:

- Hipertensión esencial, como tratamiento de segunda línea en combinación con otros fármacos para pacientes que no responden adecuadamente a otros agentes.
- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar), incluyendo insuficiencia cardiaca severa (New York Heart Association [NYHA] Clase III-IV) para incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización cuando es usado en combinación con la terapia estándar.

- Condiciones en las cuales puede estar presente el hiperaldosteronismo secundario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome nefrótico y otras condiciones edematosas (solo o en combinación con terapia estándar).
- Hipokalemia/hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento adyuvante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- Coadyuvante en el manejo de hirsutismo.

4.2. Posología y método de administración

En los adultos, la dosis diaria se puede dar en dosis divididas o en dosis única.

Hipertensión esencial

La dosis usual del adulto es de 50 mg/día a 100 mg mg/día , la cual en casos difíciles o graves se puede aumentar gradualmente a intervalos de 2 semanas hasta 200 mg/día. Se deberá continuar el tratamiento durante por lo menos 2 semanas para asegurar una respuesta adecuada a la terapia. La dosis se deberá ajustar según necesidad.

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Insuficiencia cardiaca severa junto con el tratamiento estándar (Clase III-IV NYHA) [15]. Con base en un estudio al azar de evaluación de Aldactone (RALES), el tratamiento junto con la terapia estándar se debe iniciar con una dosis de espironolactona de 25 mg una vez al día cuando se uso en pacientes con potasio sérico ≤ 5.0 mEq/L y creatinina sérica < 2.5 mg/dL. A los pacientes que toleran 25 mg una vez al día se les puede incrementar la dosis a 50 mg una vez al día como se indica clínicamente. Los pacientes que no toleran 25 mg una vez al día pueden reducir su dosis a 25 mg día de por medio. Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso: Hipercalemia en Pacientes con insuficiencia Cardíaca Severa** para indicaciones en el monitoreo de potasio y creatinina séricos.

Cirrosis

Si el cociente urinario de Na^+/K^+ es mayor de 1,0, la dosis usual del adulto es de 100 mg/día. Si el cociente es menor de 1.0, la dosis usual del adulto es de 200 mg/día a 400 mg/día. La dosis de mantenimiento deberá ser determinada individualmente.

Síndrome nefrótico

La dosis usual del adulto es de 100 mg/día a 200 mg/día. No se ha demostrado que la espironolactona afecte el proceso patológico básico, y su uso se aconseja sólo si otra terapia resulta ineficaz.

Edema en niños

La dosificación inicial es de 3 mg/kg peso corporal al día en dosis divididas. La dosificación se debe ajustar con base en la respuesta y la tolerancia. Si es necesario, se puede preparar una suspensión mediante la pulverización de las tabletas de espironolactona con unas pocas gotas de glicerina y añadiendo jarabe de cereza. Esta suspensión permanece estable durante 1 mes cuando se refrigera.

Hipocalemia/Hipomagnesemia

De 25mg a 100 mg al día pueden ser útiles para tratar la hipocalemia y/o hipomagnesemia inducidas por diurético cuando los suplementos orales de potasio o magnesio se consideran inadecuados.

Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario

Espironolactona se puede usar como medida diagnóstica inicial para proveer evidencia presuntiva de hiperaldosteronismo primario mientras que los pacientes toman una dieta normal.

Prueba larga: Dosis diaria del adulto de 400 mg durante 3 a 4 semanas. La corrección de la hipocalemia y la hipertensión provee una evidencia presuntiva o el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

Prueba corta: Dosis diaria del adulto de 400 mg durante 4 días. Si el potasio sérico aumenta durante la administración de la espironolactona, pero cae cuando se suspende la espironolactona, se debe considerar un diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primario.

Tratamiento preoperatorio a corto plazo del hiperaldosteronismo primario

Después de haber establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo mediante procedimientos más definitivos, se puede administrar la espironolactona en dosis diarias de 100 a 400 mg en preparación para la cirugía. En los pacientes que se consideran candidatos poco adecuados para la cirugía, se puede usar la espironolactona para terapia de mantenimiento a largo plazo a la dosis efectiva más baja determinada para el paciente individualmente.

Coadyuvante en el manejo del Hirsutismo

Dosis usual 100 mg/día a 200 mg/día de preferencia en dosis divididas.

4.3. Contraindicaciones

Espironolactona está contraindicada en pacientes con los siguientes:

- Hipersensibilidad a la espironolactona.
- Hipercalemia severa.
- Insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria.
- Enfermedad de Addison.
- Utilización concomitante de eplerenona.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Adminístrese con precaución en pacientes con daño de la función renal o hepática. Embarazo.

El uso concomitante de espironolactona con otros diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de la angiotensina II, bloqueadores de la aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular, u otras condiciones o medicamentos que puedan causar hipercalemia como suplementos de potasio, una dieta rica en potasio, o sales sustitutas que contienen potasio, pueden llevar a hipercalemia grave.

Se recomienda la determinación periódica de los electrolitos séricos debido a la posibilidad de hipercalemia, hiponatremia y posible elevación transitoria del nitrógeno ureico en sangre (BUN), sobre todo en los ancianos o en pacientes con deterioro preexistente de la función renal o hepática.

Se ha reportado somnolencia y mareo en algunos pacientes. Se debe tener precaución al conducir vehículos u operar maquinarias hasta tanto no se determine la respuesta al tratamiento inicial.

Se ha informado de la presencia de acidosis metabólica hipoclorémica reversible, por lo general en asociación con hipercalemia, en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso cuando la función renal es normal.

Hipercalemia en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Severa

La hipercalemia puede ser fatal. Es crítico el monitoreo y manejo de potasio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que reciben espironolactona. Se

debe evitar el uso de otros diuréticos ahorradores de potasio. Se debe evitar el uso de suplementos orales de potasio en pacientes con potasio sérico > 3.5 mEq/L. Se recomienda el monitoreo de potasio y creatinina una semana después del inicio o incremento de la dosis de espironolactona, mensualmente para los tres primeros meses, luego trimestralmente durante un año y después cada 6 meses. Se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento cuando el potasio sérico sea > 5 mEq/L o la creatinina sérica sea > 4 mg/dL. (Ver sección **4.2 Posología y método de administración: Insuficiencia Cardíaca Severa) en combinación con la terapia estándar (NYHA Clase III-IV)**).

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El uso concomitante de medicamentos que puedan causar hipercalemia con espironolactona puede resultar en hipercalemia severa

La espironolactona puede tener un efecto aditivo cuando se da al mismo tiempo con otros diuréticos y agentes antihipertensivos. Es posible que sea necesario reducir la dosis de esos medicamentos cuando se añade espironolactona al régimen de tratamiento.

La espironolactona reduce la capacidad de respuesta vascular a la norepinefrina. Se debe tener precaución en el manejo de pacientes sometidos a anestesia mientras se encuentran en tratamiento con espironolactona.

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

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicílico, la indometacina y el ácido mefenámico pueden atenuar la eficacia natriurética de los diuréticos a partir de la inhibición de la síntesis intrarrenal de prostaglandinas han demostrado atenuar el efecto diurético de la espironolactona.

La espironolactona intensifica el metabolismo de la antipirina.

La espironolactona puede interferir con las pruebas de determinación de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Se ha informado de acidosis metabólica hipercalemica en pacientes que reciben espironolactona al mismo tiempo con cloruro de amonio o colestiramina.

La administración conjunta de espironolactona con carbenoxolona puede dar lugar a una reducción de la eficacia de cualquiera de los dos agentes.

4.6. Restricciones de uso durante el Embarazo y lactancia

La espironolactona no tuvo efectos teratogénicos en ratones. Los conejos que recibieron espironolactona mostraron una disminución de la tasa de concepción, aumento de la tasa de reabsorción, y menor número de nacidos vivos. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas a las que se les administraron dosis altas, pero limitadas, hipoprolactinemia relacionada con la dosificación, disminución del peso de la próstata ventral y vesícula seminal en machos, aumento de la secreción de hormona luteinizante y el peso de los ovarios y el útero en hembras. Se informó de feminización de los genitales externos de fetos machos en otro estudio en ratas.

No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. La espironolactona sólo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

La canrenona, un metabolito principal (y activo) de la espironolactona, aparece en la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan por la leche materna humana y a causa del potencial desconocido de efectos adversos sobre el lactante, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la habilidad de conducir y usar de máquinas

(Ver la sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso)

4.8 Efectos indeseables

Se han reportado los siguientes eventos adversos en relación con la terapia de espironolactona:

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (Incluyendo quistes y pólipos): Neoplasia benigna de mama.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Leucopenia (incluyendo agranulocitosis), trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Alteraciones electrolíticas, hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos: Cambios en la libido, confusión.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo.

Trastornos gastrointestinales: Alteraciones gastrointestinales, náuseas.

Trastornos hepatobiliares: Función hepática anormal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés) [23], necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) [23], erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) [23], Alopecia, hipertrichosis prurito, rash, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Calambres en las piernas.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda.

Trastornos del sistema reproductivo y mama: Dolor de la mama, trastornos menstruales, ginecomastia*

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Malestar

* Ginecomastia usualmente es reversible cuando la espironolactona se discontinúa, aunque en raros casos persiste algún aumento de la mama.

4.9 Sobredosis

La sobredosis aguda se puede manifestar por náuseas, vómito, somnolencia, confusión mental, erupción maculopapular o eritematosa, o diarrea. Pueden sobrevenir desequilibrio electrolítico y deshidratación. No existe un antídoto específico. El uso de la espironolactona se debe suspender y restringir la ingestión de potasio (incluidas las fuentes de la dieta).

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción: La espironolactona es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, que actúa principalmente a través de la unión competitiva con los receptores en el lugar de intercambio de sodio-potasio dependiente de la aldosterona en el túbulo contorneado distal. La espironolactona causa un aumento de la cantidad de sodio y agua excretados, en tanto que se retiene el potasio. La espironolactona actúa a la vez como un diurético y como un fármaco antihipertensivo por este mecanismo. Se puede dar sola o con otros agentes diuréticos que actúan en forma más proximal en el túbulo renal.

Actividad antagonista de la Aldosterona: El aumento de los niveles del mineralocorticoide aldosterona se encuentra presente en el hiperaldosteronismo primario y secundario. Los estados edematosos en los cuales el aldosteronismo secundario suele estar involucrado incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, y síndrome nefrótico. Al competir con la aldosterona por los sitios

receptores, la espironolactona ofrece una terapia efectiva para el edema y ascitis que acompañan a esos padecimientos. La espironolactona contrarresta el aldosteronismo secundario inducido por el agotamiento de volumen y la pérdida asociada de sodio causada por la terapia diurética activa.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

No se conoce la actividad farmacológica de los metabolitos de la espironolactona en la especie humana. No obstante, en la rata adrenalectomizada las actividades antimineralocorticoide de los metabolitos canrenoam (C) 7- α -(tiometil) espirolactona), (TMS), y 6- β -hidroxi-7- α -(tiometil) espirolactona (HTMS), con respecto a la espironolactona, fueron de 1,10, 1,28, y 0,32, respectivamente. Con respecto a la espironolactona, sus afinidades de unión a los receptores de aldosterona en cortes de riñón de rata fueron de 0,19, 0,86, y 0,06, respectivamente.

En los seres humanos las potencias de TMS y 7- α -tioespirolactona en la reversión de los efectos del mineralocorticoide sintético fludrocortisona sobre la composición de los electrolitos urinarios fueron de 0,33 y 0,26, respectivamente, con respecto a la espironolactona. Con todo, dado que no se determinaron las concentraciones séricas de estos esteroides, no es posible descartar la absorción incompleta o el metabolismo de primer paso como una razón para la reducción de sus actividades *in vivo*.

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

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

5.3 Datos Preclínicos de seguridad

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

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

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

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

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Incompatibilidades

No aplica.