

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aldactone 25 mg comprimidos recubiertos con película.

Aldactone 100 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aldactone 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 25 mg de espironolactona

Aldactone 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 100 mg de espironolactona

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Aldactone 25 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco y redondos.

Aldactone 100 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos y ranurados. El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial esencial.
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica clases III y IV de la NYHA, asociado a su tratamiento convencional.
- Hiperaldosteronismo primario. Como agente de diagnóstico en el tratamiento prequirúrgico, o en el tratamiento a largo plazo de casos donde la intervención quirúrgica no está indicada.
- Hiperaldosteronismo secundario, en particular de los edemas relacionados con cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca congestiva y síndrome nefrótico.

Los niños deben ser tratados únicamente bajo supervisión de un pediatra. Hay datos pediátricos limitados disponibles (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Hipertensión arterial esencial:* La dosis inicial habitual es de 50-100 mg al día, que en los casos más graves podrá aumentarse gradualmente hasta los 200 mg al día en intervalos de dos semanas.

El tratamiento se continuará durante dos semanas, o bien se proseguirá más tiempo hasta obtenerse la respuesta adecuada. Una vez obtenida ésta, la dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente.

*Insuficiencia cardíaca grave en asociación con el tratamiento convencional (clases III y IV de la NYHA):*

En base al estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), el tratamiento en asociación con la terapia convencional debe iniciarse con una dosis de espironolactona de 25 mg una vez al día en los pacientes con un potasio sérico  $\leq 5,0$  mmol/L y una creatinina sérica  $\leq 2,5$  mg/dl. En los pacientes que toleren 25 mg una vez al día se puede incrementar a 50 mg una vez al día si está clínicamente indicado. En los pacientes que no toleren 25 mg una vez al día se puede reducir la dosis a 25 mg en días alternos (ver secciones 4.4 y 5.1). La dosis para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva no debe ser superior a 50 mg al día.

*Hiperaldosteronismo secundario:* La dosis habitual en el tratamiento de edemas asociados a *insuficiencia cardíaca crónica* es de 100 mg al día. En los casos más graves o difíciles, la dosis podrá aumentarse progresivamente hasta 400 mg al día. Una vez el edema se ha controlado, la dosis habitual de mantenimiento oscila entre 25 y 200 mg al día.

Edemas asociados a *cirrosis hepática*: Si la relación  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en la orina es mayor de 1, la dosis normal en adultos será de 100 mg al día. Si la relación  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en la orina es menor de 1, la dosis oscilará entre 200 y 400 mg al día. La dosis de mantenimiento se establecerá individualmente.

Edemas asociados al *síndrome nefrótico*: La dosis habitual es de 100-200 mg al día. La espironolactona no es antiinflamatoria, por lo que no actúa directamente sobre el proceso patológico básico. Su utilización sólo se aconseja cuando los glucocorticoides son por sí mismos ineficaces.

*Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario:* La espironolactona puede emplearse como un método diagnóstico inicial con el fin de poner en evidencia un hiperaldosteronismo primario mientras los pacientes están sometidos a una dieta normal.

- a) Prueba de larga duración: Se administra a la dosis diaria de 400 mg durante 3 ó 4 semanas. La corrección de la hipopotasemia y de la hipertensión arterial proporciona un diagnóstico de presunción de hiperaldosteronismo primario.
- b) Prueba de corta duración: Se administra a la dosis diaria de 400 mg durante 4 días. Si el potasio sérico aumenta durante la administración de espironolactona, y disminuye cuando deja de administrarse, puede tenerse en consideración la existencia de un hiperaldosteronismo primario.

Una vez establecido el diagnóstico de hiperaldosteronismo por otros métodos más precisos, la espironolactona puede administrarse como preparación a la cirugía a la dosis de 100-400 mg al día. En aquellos pacientes en los que la intervención quirúrgica no pueda realizarse, puede administrarse espironolactona como tratamiento de mantenimiento a largo plazo a la mínima dosis eficaz, determinada individualmente.

*Población de edad avanzada:* la dosis habitual es de 25 mg al día; reduciéndose a 25 mg en días alternos según el grado de función renal y siempre que el paciente presente concentraciones de potasio sérico inferiores a 5,0 mmol/L.

*Población con insuficiencia renal:* en insuficiencia renal leve la dosis habitual es de 25 mg al día; recomendándose reducir la dosis a 25 mg en días alternos en insuficiencia renal moderada y siempre que el paciente presente concentraciones de potasio sérico inferiores a 5,0 mmol/L.

*Población pediátrica:*

La dosis diaria inicial es de 1-3 mg/Kg de peso, administrada en tomas separadas. Se ajustará la dosis en función de la respuesta y la tolerancia del paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los niños deben ser tratados únicamente bajo supervisión de un pediatra. Hay datos pediátricos limitados disponibles (ver secciones 5.1 y 5.2).

### 4.3. Contraindicaciones

- Espironolactona está contraindicada en adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia renal de moderada a grave
- Hipersensibilidad a espironolactona o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal aguda, casos de función renal notablemente alterada, anuria
- Hiperpotasemia
- Enfermedad de Addison

Uso concomitante de eplerenona

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso concomitante de espironolactona con otros diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, bloqueantes de la aldosterona, heparina, heparinas de bajo peso molecular u otros medicamentos o enfermedades que se sabe que producen hiperpotasemia, suplementos de potasio, dieta rica en potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, pueden conducir a una hiperpotasemia severa. Así mismo, el uso concomitante de espironolactona con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y beta-bloqueantes puede facilitar la aparición de hiperpotasemia.

El uso concomitante de medicamentos que causan hiperpotasemia con espironolactona puede provocar hiperpotasemia grave.

Debe tenerse presente que en pacientes con enfermedades hepáticas graves, el empleo de diuréticos puede precipitar el coma hepático. También debe realizarse un especial control en pacientes diabéticos.

Se han notificado algunos casos de acidosis metabólica hiperclorémica reversible, generalmente asociada a hiperpotasemia, en pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso cuando la función renal es normal.

El empleo de espironolactona puede provocar desequilibrio electrolítico, especialmente hiperpotasemia, hiponatremia y posible aumento transitorio del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en ancianos y/o pacientes con función hepática o renal alterada. Deben por tanto, vigilarse periódicamente los niveles plasmáticos de sodio y potasio.

En pacientes de más de 80 años debe valorarse la filtración glomerular y una posible insuficiencia renal oculta.

Debe evitarse el empleo de espironolactona en pacientes con insuficiencia cardiaca clases I y II de la NYHA por el elevado riesgo de hiperpotasemia.

#### **Hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardiaca grave**

La hiperpotasemia puede ser mortal. Es crítico vigilar y controlar los niveles séricos de potasio en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA) que reciben espironolactona. Debe evitarse el uso concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) o antagonistas de la aldosterona (eplerenona, drospirenona). Debe evitarse el uso de suplementos de potasio orales en pacientes con niveles séricos de potasio > 3,5 mmol/L. Los controles de potasio y creatinina séricos deben realizarse en la semana siguiente al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis de espironolactona,

posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses. Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son  $> 5$  mmol/L o de creatinina son  $> 4$  mg/dL. (Ver sección 4.2).

Uso en deportistas:

Se debe informar a los deportistas que este medicamento contiene espironolactona que puede dar un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### Población pediátrica

Los diuréticos ahorradores de potasio deben usarse con precaución en pacientes pediátricos hipertensos con insuficiencia renal leve debido al riesgo de hiperpotasemia. (Espironolactona está contraindicada para el uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal de moderada a grave; ver sección 4.3).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La acción de la espironolactona puede verse afectada por la administración de los siguientes fármacos:

- La administración conjunta de espironolactona con fármacos que se sabe que producen hiperpotasemia puede dar lugar a una hiperpotasemia grave.
- Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: debe evitarse la administración concomitante ante el riesgo de hiperpotasemia.
- La administración conjunta de IECA o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.
- Ácido acetilsalicílico: Dosis altas de ácido acetilsalicílico pueden disminuir la acción diurética de la espironolactona por bloquear la secreción de canrenona (uno de los principales metabolitos activos de la espironolactona) en el túbulo renal. La indometacina y el ácido mefenámico han demostrado inhibir la excreción de canrenona. Los antiinflamatorios no esteroideos como aspirina, indometacina y ácido mefenámico pueden atenuar la eficacia en la diuresis natriurética debido a la inhibición de la síntesis intrarenal de prostaglandinas y se ha visto que disminuye el efecto diurético de la espironolactona.
- La administración conjunta de espironolactona con fármacos que se sabe, producen acidosis metabólica (por ej.: cloruro de amonio, colestiramina) puede dar lugar a un aumento del riesgo de aparición de acidosis metabólica hiperclorémica significativa. Debe tenerse precaución cuando se administren fármacos de este tipo conjuntamente con espironolactona.
- Carbenoxolona: puede producir retención de sodio y por tanto, disminuir la eficacia de la espironolactona.
- Corticoides, ACTH: puede producirse depleción de electrolitos, en particular, hipopotasemia.
- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos: la administración conjunta de AINES con diuréticos ahorradores de potasio se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.
- Alcohol, barbitúricos o narcóticos: puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

La administración de espironolactona puede afectar a la acción de los siguientes fármacos:

- Norepinefrina (noradrenalina): La espironolactona disminuye la respuesta vascular a la acción de la noradrenalina. Por consiguiente, deben guardarse las debidas precauciones en pacientes bajo anestesia general o regional que estuviesen sometidos a tratamientos con este fármaco.
- Antihipertensivos: Puede potenciar los efectos de la medicación antihipertensiva. En caso de administración conjunta, debe reducirse la dosis de ésta al 50% en el momento de iniciar la administración de espironolactona, y posteriormente reajustarla paulatinamente hasta el nivel posológico adecuado.
- Digoxina: Se ha demostrado que la espironolactona aumenta la semivida de la digoxina. La espironolactona puede interferir en las pruebas de determinación de la concentración plasmática de digoxina.

- Carbenoxolona: La administración de espironolactona puede provocar una disminución de la acción antiulcerosa de carbenoxolona por un probable antagonismo competitivo. Se recomienda sustituir por otro diurético.
- Fenazona: La espironolactona aumenta el metabolismo de la fenazona.
- Anticoagulantes orales: no se ha encontrado ninguna interacción potencial entre acenocumarol y espironolactona. Existe información sobre una posible interacción entre warfarina y espironolactona, aunque la naturaleza de la misma es incierta y no está bien documentada. Podría ser debida a una disminución del efecto anticoagulante por un aumento en la concentración de los factores de la coagulación, originada por la diuresis. Por tanto, deberían monitorizarse los parámetros de la coagulación cuando la espironolactona se añada o se suprima del tratamiento.
- Litio: en general, el litio no debe administrarse conjuntamente con diuréticos ya que éstos reducen el aclaramiento renal del mismo y existe riesgo de toxicidad.
- Betabloqueantes y heparinas: el uso concomitante de espironolactona con betabloqueantes y heparinas puede dar lugar a una hiperpotasemia.
- Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (clotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante.
- Interferencias analíticas: en la bibliografía existen informes sobre una posible interferencia entre la espironolactona o sus metabolitos y los radioinmunoensayos con digoxina, aunque no se han podido establecer ni el alcance ni el significado clínico de esta interferencia. En ensayos fluorimétricos, la espironolactona puede interferir en la estimación de compuestos que presentan características de fluorescencia parecidas.
- Espironolactona se une al receptor androgénico y puede aumentar los niveles de antígeno prostático específico (APE) en pacientes con cáncer de próstata tratados con abiraterona. No se recomienda su uso con abiraterona.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tanto la espironolactona como sus metabolitos pueden atravesar la barrera placentaria. Los estudios en animales han registrado efectos tóxicos reproductivos, entre los que se encuentra la feminización de los fetos masculinos en ratas (ver sección 5.3). El uso de espironolactona no está recomendado en mujeres embarazadas por sus posibles efectos antiandrogénicos, a no ser que el beneficio esperado justifique los posibles riesgos.

##### Lactancia

La canrenona (metabolito principal activo de la espironolactona) se excreta en leche materna, recibiendo el lactante un máximo estimado del 0,2% de la dosis materna diaria. Si el empleo de espironolactona es imprescindible en el tratamiento de mujeres en periodo de lactancia, debe sustituirse la alimentación materna por la lactancia artificial durante el periodo de tratamiento.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunos pacientes han presentado somnolencia y mareo, especialmente al inicio del tratamiento, por lo que, se aconseja tener precaución a la hora de conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa o de precisión, así como realizar cualquier otra actividad que requiera concentración.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La frecuencia de las reacciones adversas depende de la dosis diaria y de la duración del tratamiento. La frecuencia de reacciones adversas es baja con dosis de hasta 100 mg. La ginecomastia es la reacción

adversa más frecuente, especialmente durante tratamientos de larga duración (2-7 meses). Con dosis de hasta 100 mg la frecuencia es del 13%. Normalmente este efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Se han notificado casos de hiperpotasemia en pacientes hospitalizados graves y con alteración de la función renal que reciben suplementos de potasio. En pacientes con la función renal normal o en pacientes que no reciben suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, que reciben dosis de hasta 100 mg, solo existe un riesgo menor de hiperpotasemia.

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo a la clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Sistema de Clasificación de órganos MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Neoplasia benigna de mama masculina		Neoplasia benigna de pecho	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia		Desequilibrio electrolítico, hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional			Trastorno de la libido	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, somnolencia	Parestesias		Ataxia	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas				Trastorno gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal			

Sistema de Clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción, eritema	Urticaria		Alopecia, hipertrichosis	Necrolisis epidérmica tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), penfigoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares				
Trastornos renales y urinarios		Lesión renal aguda	Elevación de la concentración de creatinina sérica	Insuficiencia renal aguda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia, menstruación irregular, amenorrea, sangrado post menopáusico, impotencia, dolor de mama masculina	Dolor de mama femenina			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Malestar general, astenia				

La hiperpotasemia se caracteriza por alteraciones del ritmo cardíaco, parestesias, debilidad muscular, parálisis flácida y espasmos musculares. Es más frecuente en pacientes con alteraciones renales o que tomen dietas ricas en potasio o suplementos de este mineral (ver secciones 4.4 y 4.5). Con el uso concomitante de otros diuréticos puede producirse también, hiponatremia caracterizada por vómitos, dispepsia, sequedad de boca, sed, fatiga y malestar debido a un aumento del efecto diurético. Para evitar la hiponatremia debe reducirse la posología por debajo de la dosis normal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### 4.9. Sobredosis

La sobredosis masiva puede producir letargo, confusión mental, hipotensión arterial y trastornos del ritmo cardiaco, náuseas, vómitos, diarrea y erupción eritematosa o máculopapular. Pueden producirse desequilibrio electrolítico y deshidratación.

Deberá procederse al lavado de estómago o inducir el vómito e instaurar el tratamiento sintomático. La depleción de líquidos, los desequilibrios electrolíticos y la hipotensión deberán tratarse por los procedimientos establecidos.

En caso de aparición de hiperpotasemia, el tratamiento consiste en la reducción de la ingesta de potasio (incluidas las llamadas “sales de régimen”), en el empleo de otro diurético eliminador de potasio o de resinas de intercambio iónico y, si es necesario como tratamiento urgente, la administración intravenosa de glucosa (20-50%) junto con insulina, a razón de 0,25-0,5 U.I. de insulina por gramo de glucosa. Deberá suspenderse la administración de espironolactona.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos antagonistas de la aldosterona, código ATC: C03DA01.

La espironolactona es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, que actúa principalmente mediante un mecanismo competitivo de unión a los receptores de la zona de intercambio  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dependiente de aldosterona localizados en el túbulo contorneado distal. La espironolactona actúa como un diurético ahorrador de potasio, provocando un aumento de la excreción de sodio y agua y manteniendo los niveles de potasio y magnesio. También posee un efecto antiandrogénico, probablemente por un antagonismo periférico de los andrógenos.

El resultado de la acción de la espironolactona es la pérdida de agua y sodio urinarios, y la retención de potasio; y los efectos clínicos finales son la diuresis economizadora de potasio y el descenso de la presión arterial.

La espironolactona también inhibe la biosíntesis de la aldosterona adrenocortical en pacientes con hiperaldosteronismo primario. En pacientes con hiperaldosteronismo secundario con edema actúa como diurético. Precisamente, su acción diurética, es efectiva en pacientes con edema refractario, asociados o no con aldosteronismo secundario, en patologías como la cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome nefrótico, sobre todo en aquellas situaciones en que los otros diuréticos fracasan.

**Insuficiencia cardiaca grave:** El estudio RALES fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se incluyeron 1663 pacientes con una fracción de eyección inferior al 35%, con antecedentes de insuficiencia cardiaca de clase funcional IV de la NYHA en 6 meses y con insuficiencia cardiaca de clase funcional III o IV de la NYHA en el momento de la randomización. Todos los pacientes debían estar tomando un diurético de asa, y, si lo toleraban, un inhibidor de la ECA. Se excluyeron a los pacientes que tenían una creatinina sérica basal superior a 2,5 mg/dL o un incremento



reciente del 25%, o aquellos con un potasio sérico superior a 5,0 mmol/L. Los pacientes incluidos en el estudio recibieron después de la aleatorización 1:1 25 mg de espironolactona por vía oral una vez al día o placebo. En los pacientes que toleraban la dosis de 25 mg se podía incrementar a 50 mg una vez al día si estaba indicado clínicamente. En los pacientes que no toleraban la dosis de 25 mg una vez al día, se les reducía la dosis a 25 mg en días alternos. El criterio de evaluación principal en el estudio RALES fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. Después de un periodo de seguimiento medio de 24 meses, el estudio RALES se interrumpió antes de lo previsto, ya que en un análisis intermedio planeado se detectó un beneficio significativo sobre la mortalidad. Espironolactona redujo el riesgo de muerte un 30% comparado con placebo ( $p < 0,001$ ; IC del 95%, 18% a 40%). Espironolactona redujo el riesgo de muerte cardiaca, fundamentalmente muerte súbita y muerte por insuficiencia cardiaca progresiva, en un 31% comparado con placebo ( $p < 0,001$ ; IC del 95%, 18% a 42%).

Espironolactona también redujo el riesgo de hospitalización por causas cardiacas (definidas como empeoramiento de insuficiencia cardiaca, angina, arritmias ventriculares e infarto de miocardio) en un 30% ( $p < 0,001$ ; IC del 95%, 18% a 41%). Los cambios en la clasificación funcional de la NYHA fueron más favorables con espironolactona: en el grupo de espironolactona, la clase NYHA al final del estudio mejoró en el 41% de los pacientes y empeoró en el 38%, comparado con el 33% de mejoría y 48% de empeoramiento en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

### Población pediátrica

Hay falta de información sustancial de ensayos clínicos sobre espironolactona en niños. Esto es debido a varios factores: se han realizado pocos ensayos en la población pediátrica, el uso de espironolactona en combinación con otras sustancias, el pequeño número de pacientes analizados en cada ensayo, y las diferentes indicaciones estudiadas. Las recomendaciones posológicas para niños están basadas en la experiencia clínica y en los estudios de casos documentados en la literatura científica.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La espironolactona se absorbe rápidamente y presenta una biodisponibilidad oral en torno al 90%, que se ve aumentada ligeramente por la presencia de alimentos debido a un aumento de la absorción y posiblemente a una disminución del metabolismo de primer paso. Tras la administración de 100 mg de espironolactona al día a voluntarios sanos que no estaban en ayunas durante 15 días, se obtuvieron para este compuesto unos valores de  $C_{max}$  y  $T_{max}$  de 80 ng/ml y 2,6 horas respectivamente.

### Distribución

El grado de unión a proteínas plasmáticas tanto de la espironolactona como de sus metabolitos es superior al 90%.

### Metabolismo o Biotransformación

La espironolactona se metaboliza intensamente en el hígado, siendo los principales metabolitos activos, la canrenona y la 7-alfa- (tiometil) espirolactona, que presentan unos valores de  $C_{max}$  de 181 ng/ml y 391 ng/ml, y de  $T_{max}$  de 4,3 horas y 3,2 horas respectivamente.

### Eliminación

La espironolactona se elimina por vía urinaria y por vía fecal, estando casi todo el fármaco eliminado en forma de metabolitos. La semivida de eliminación de la espironolactona determinada tras la administración

repetida de dosis de 100 mg/día fue de 1,4 horas, elevándose en el caso de los metabolitos (13,8 horas para 7-alfa-(tiometil) espirolactona y 16,5 horas para canrenona).

#### Población pediátrica:

No hay datos farmacocinéticos disponibles respecto a uso en la población pediátrica. Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos están basadas en la experiencia clínica y en los estudios de casos documentados en la literatura científica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, la espirolactona ha mostrado carácter carcinogénico, cuando se administra a dosis altas, manifestándose los efectos proliferativos en órganos endocrinos e hígado. En un estudio de 18 meses con dosis de 50, 150 y 500 mg/kg/día, hubo un aumento estadísticamente significativo de adenomas benignos en tiroides y testículos, y en machos, un aumento de los cambios proliferativos en el hígado, relacionados con la dosis. En un estudio de 24 meses con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día de espirolactona, también se observaron efectos proliferativos en tiroides, testículos e hígado. En monos tratados con dosis diarias altas de espirolactona durante 52 semanas, no se observaron tumores. La trascendencia de estos descubrimientos en relación a su uso clínico es incierta. No obstante, es probable que los efectos observados en las ratas sean secundarios a la inducción de las enzimas hepáticas metabolizadoras P-450 de estas especies.

Ni la espirolactona ni uno de sus metabolitos (canrenoato potásico) han mostrado carácter mutagénico en pruebas realizadas con bacterias o levaduras. En ausencia de activación metabólica tampoco han mostrado carácter mutagénico en pruebas realizadas “in vitro” con mamíferos. En presencia de activación metabólica, la espirolactona no ha mostrado carácter mutagénico en pruebas realizadas “in vitro” con mamíferos, y en otras el resultado no ha sido concluyente. En las mismas condiciones, el canrenoato potásico ha dado un resultado positivo en alguna de las pruebas, negativo en otras y en otros casos, el resultado no ha sido concluyente.

Se han llevado a cabo estudios de teratogenicidad en ratones y conejos con dosis de hasta 30 mg/kg/día de espirolactona. La espirolactona no presentó efectos teratogénicos ni otros efectos embriotóxicos en ratones. En conejos, con esta misma dosis, se observó un aumento de la tasa de resorción y un menor número de nacidos vivos. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas a las que se les administraron dosis altas de espirolactona, pero se notificaron, hipoprolactinemia relacionada con la dosis, disminución del peso de la próstata ventral y de las vesículas seminales y aumento de la secreción de hormona luteinizante y de los pesos ovárico y uterino. En otro estudio en ratas, a las que se les administraron dosis altas de espirolactona (200 mg/kg/día entre los días 13 y 21 de la gestación), se observó la feminización de los genitales externos de los fetos masculinos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo:

Sulfato de calcio dihidratado

Almidón de maíz

Polividona K-30

Aroma de menta

Estearato de magnesio

Cubierta:

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 5 csp

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 15 csp  
Polietilenglicol 400  
Opadry 06B280002 (blanco)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

5 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.  
Conservar en el envase original.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de aluminio/PVC.

Aldactone 25 mg comprimidos recubiertos con película: Envases con 20 y 50 comprimidos.

Aldactone 100 mg comprimidos recubiertos con película: Envases con 20 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.  
Avda de Europa 20-B  
Parque Empresarial de la Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aldactone 25 mg comprimidos recubiertos con película. Nº Reg.: 39.059  
Aldactone 100 mg comprimidos recubiertos con película. Nº Reg.: 54.900

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Aldactone 25 mg comprimidos recubiertos con película: Enero 1998/ Abril 2008  
Aldactone 100 mg comprimidos recubiertos con película: Diciembre 1999/ Julio 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2022