

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aldoleo 50 mg/50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Clortalidona 50 mg

Espironolactona 50 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos convexos redondos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Edemas de todas las etiologías (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, etc.).
- Hipertensión arterial.
- Hiperaldosteronismo.
- Ascitis por hipertensión portal.
- Diuréticos de elección en pacientes digitalizados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Dosis inicial: de 1 a 2 comprimidos diarios por la mañana, hasta el control de la patología.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido diario o bien en días alternos. En muchas ocasiones es suficiente con 2 comprimidos a la semana.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos se administrarán por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

- Hipersensibilidad a las tiazidas o a otros fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Enfermedad de Addison.

- Antecedentes de Lupus eritematoso.
- Hiperpotasemia.
- Hipercalcemia.
- Insuficiencia renal aguda, compromiso significativo de la función renal, anuria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedades hepáticas graves, ya que 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 un desequilibrio electrolítico, especialmente hiperpotasemia, hiponatremia y un posible aumento transitorio de nitrógeno ureico en sangre (BUN) en ancianos y/o pacientes con función hepática o renal alterada. Por lo tanto, deberán vigilarse periódicamente los niveles plasmáticos de sodio y potasio en estos pacientes.

No se dispone de datos sobre el uso de esta combinación en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Durante el tratamiento con este medicamento se desaconseja la ingesta de las llamadas “sales de régimen” ya que puede producirse una hiperpotasemia (aumento de los niveles plasmáticos de potasio), que puede derivar en una intoxicación grave.

La combinación de espironolactona y una tiazida junto con otros diuréticos puede inducir hiponatremia.

La espironolactona y la clortalidona pueden reducir la respuesta vascular a la norepinefrina, por lo que debe tenerse precaución en pacientes sometidos a anestesia general o regional durante el tratamiento con Aldoleo.

Las tiazidas pueden incrementar los niveles de ácido úrico en sangre, por lo que se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad de gota, pudiendo ser necesario tener que reajustar debidamente la medicación de base utilizada en el tratamiento de gota.

Las tiazidas pueden incrementar los niveles de glucosa en sangre, por lo que se recomienda control médico en el tratamiento de pacientes diabéticos y prediabéticos, pudiendo ser necesario reajustar la dosis de insulina o fármacos hipoglucemiantes.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar elevación ligera e intermitente del calcio sérico (ver sección 4.5). Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio renal, lo que puede causar hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden provocar un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Se debe informar a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede dar positivo en los controles antidopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto terapéutico de Aldoleo puede verse afectado por la administración de los siguientes fármacos:

- 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, ya que se ha asociado con una 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.
- La administración conjunta de espironolactona con fármacos que 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.
- Carbenexolona: puede producir retención de sodio y por tanto, disminuir la eficacia de la espironolactona.
- Corticoides, corticotropina (ACTH): puede producirse depleción de electrolitos, en particular, hipopotasemia.
- Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): 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 clortalidona puede aumentar la respuesta a los relajantes musculares esqueléticos (ej, tubocuranina).

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

- Norepinefrina: la espironolactona disminuye la respuesta vascular a la acción de la norepinefrina.
- 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.
- Carbenexolona: la administración de espironolactona puede provocar una disminución de la acción antiulcerosa de carbenexolona por un probable antagonismo competitivo. Se recomienda sustituir por otro diurético.
- Antipirina: la espironolactona aumenta el metabolismo de la antipirina.
- 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.
- Colestiramina y colestipol: reducen la absorción de la altizida, pudiendo reducir su efecto diurético.

Interferencias analíticas: existen informes bibliográficos 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.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar elevación ligera e intermitente del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser síntoma de un hiperparatiroidismo oculto. Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de espironolactona y clortalidona en mujeres embarazadas. Tanto la espironolactona como sus metabolitos pueden atravesar la barrera placentaria. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva entre los que se encuentra la feminización de los fetos masculinos en ratas (ver sección 5.3).

Aldoleo no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario por los posibles efectos androgénicos causados por la espironolactona.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria. Las tiazidas pueden disminuir la perfusión placentaria, incrementar la inercia uterina e inhibir el parto.

Lactancia

La canrenona (metabolito principal de la espironolactona) se excreta a través de la leche materna. Debido al desconocimiento de los potenciales efectos adversos que puede tener para el lactante, es conveniente tomar una decisión sobre si se debe interrumpir el tratamiento o reemplazar la lactancia natural por la lactancia artificial, dependiendo de la importancia que el tratamiento con el medicamento tenga para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Aldoleo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Algunos pacientes han presentado somnolencia y mareo, especialmente al inicio del tratamiento, por lo que, hasta que no se haya establecido la respuesta al tratamiento inicial, 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 de espironolactona. 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.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: malestar, fatiga
- Muy raras: dolor torácico
- Frecuencia no conocida: fiebre

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

- Frecuencia no conocida: neoplasia mamaria benigna

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: diarrea, nauseas
- Frecuencia no conocida: dolor abdominal, vómitos, alteraciones gastrointestinales, pancreatitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Raras: leucopenia (incluyendo agranulocitosis), trombocitopenia

Trastornos hepatobiliares:

- Muy raras: Alteración de la función hepática
- Frecuencia no conocida: ictericia colestática

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Poco frecuentes: trastornos electrolíticos, incluyendo hiperpotasemia, hiponatremia

Trastornos del sistema inmunológico:

- Frecuencia no conocida: reacción anafilactoide, activación o exacerbación del lupus eritematoso sistémico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuencia no conocida: calambres musculares en las extremidades inferiores

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: dolor de cabeza, somnolencia
- Poco frecuentes: calambres, parestesia
- Raras: mareos
- Muy raras: ataxia

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: confusión
- Muy raras: cambios en la libido
- Frecuencia no conocida: impotencia psicogénica

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Frecuentes: ginecomastia, menstruación irregular, amenorrea, sangrado post menopáusico, impotencia
- Muy raras: quistes benignos en el pecho
- Frecuencia no conocida: dolor mamario

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Poco frecuentes: eritema, exantema, urticaria, prurito
- Muy raras: alopecia, hipertrichosis
- Frecuencia no conocida: dermatitis, fotosensibilidad, erupciones

Trastornos renales y urinarios:

- Poco frecuentes: elevación de la concentración de creatinina sérica
- Rara: insuficiencia renal aguda

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 bucal, 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

4.9 Sobredosis

La sobredosis masiva puede producir letargo, confusión mental, hipotensión arterial y trastornos del ritmo cardíaco, náuseas, vómitos, diarrea y rash eritematoso o máculopapular. Pueden producirse desequilibrio electrolítico y deshidratación. Si se ha administrado digoxina, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

Deberá procederse al lavado de estómago o inducir el vómito e instaurar el tratamiento sintomático. La deplección 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 y agentes ahorradores de potasio, Código ATC: C03E.

Aldoleo constituye una asociación diurética: la clortalidona (50mg por comprimido) y la espironolactona (50 mg por comprimido).

Mecanismo de acción

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 Na^+/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.

La clortalidona, un diurético del grupo de las tiazidas, actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical del túbulo contorneado distal de la nefrona. De este modo se incrementa la excreción urinaria de sodio, cloro y, en menor medida, de potasio y magnesio, produciéndose un aumento de la diuresis osmótica. La clortalidona produce también una cierta disminución de la resistencia vascular periférica lo que complementa la acción antihipertensora.

Efectos farmacodinámicos

Ambos principios activos tienen una acción diurética con sitios y mecanismos de acción diferentes pero complementarios. De este modo, la combinación de ambos fármacos da lugar a un efecto aditivo, produciéndose un incremento de la excreción de sodio y, por tanto, de agua en orina. Además, la espironolactona contrarresta la depleción de potasio y magnesio inducida por la clortalidona, manteniéndose así el equilibrio electrolítico.

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.

La clortalidona se absorbe de forma lenta y errática y el tiempo preciso para que aparezca su acción es de 24-50 horas. Su biodisponibilidad es del 65%.

Distribución

Respecto a la unión a proteínas plasmáticas, la clortalidona se une en un 50-76%, uniéndose fuertemente a los glóbulos rojos. En el caso de la espironolactona, el grado de unión es superior, alcanzando el 90%.

Biotransformación

La espironolactona se metaboliza intensa y rápidamente en el hígado, siendo los principales metabolitos activos la canrenona y la 7 alfa (tiometil) espironolactona, 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 excreta, principalmente, por vía urinaria y 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, siendo más elevada en el caso de los metabolitos (13,8 horas y 16,5 horas para la 7 alfa (tiometil) espironolactona y la canrenona, respectivamente). La eliminación de clortalidona es mayoritariamente a través de la orina en forma inalterada (35-60%) y con las heces. Su semivida de eliminación es de 35-60 horas).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad crónica realizados en ratas, la espironolactona mostró capacidad tumorigénica cuando fue administrada a altas dosis, induciendo efectos proliferativos en órganos endocrinos y en el hígado. En un estudio de 18 meses de duración, con dosis de 50, 150 y 500 mg/kg/día de espironolactona, hubo un aumento estadísticamente significativo del número de adenomas benignos en tiroides y testículos y, en machos, un aumento estadísticamente significativo de cambios proliferativos en el hígado relacionados con la dosis. En un estudio de 24 meses de duración, con dosis de 10, 30, 100 y 150 mg/kg/día de espironolactona, también se observó efectos proliferativos en tiroides, testículos e hígado.

En estudios realizados en monos, tras la administración de altas dosis diarias de espironolactona durante 52 semanas, no se observaron tumores.

La trascendencia de estas observaciones en relación al uso clínico es incierta. No obstante, es probable que los efectos observados en las ratas sean secundarios a la inducción de las enzimas P-450 de estas especies.

Ni la espironolactona ni sus metabolitos (canrenoato potásico) mostraron capacidad mutagénica en pruebas realizadas en bacterias o levaduras. En ausencia de activación metabólica no mostraron carácter mutagénico en pruebas realizadas in vivo con mamíferos. En presencia de activación metabólica, la espironolactona no mostró carácter mutagénico en algunas pruebas realizadas “in vitro” con mamíferos, mientras que en otras el resultado no ha sido concluyente. En las mismas condiciones, el canrenoato potásico dio un resultado positivo en alguna de las pruebas, negativo en otras y en los demás casos, el resultado no ha sido concluyente.

En estudios de teratogenicidad realizados en ratones y conejos, con dosis de hasta 20 mg/kg/día de espironolactona. La espironolactona 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 menor número de nacidos vivos. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas tras a las que se administró dosis altas de espironolactona, pero se notificaron, hipoprolactinemia relacionada con la dosis, disminución del peso de la próstata ventral y de las vesículas seminales y aumento de 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 espironolactona (200 mg/kg/día entre los días 13 y 21 de gestación), se observó la feminización de los genitales externos de los fetos masculinos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Hidrógeno fosfato de calcio,
Talco,
Estearato de magnesio,
Almidón glicolato sódico,
Povidona K-30,
Alcohol etílico (Etanol),
Agua.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de 20 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teofarma S.r.l
Via F.lli cervi, 8
27010 VALLE SALIMBENE (Pavía)
ITALIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aldoleo 50 mg/50 mg comprimidos N° Reg. 40.215

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

Fecha de la primera autorización: 01/12/1964

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2017