

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Espironolactona Accord 25 mg, comprimidos recubiertos con película EFG
Espironolactona Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos recubiertos con película Espironolactona Accord 25 mg contienen 25 mg de espironolactona
Excipientes con efecto conocido: Lactosa y Almidón de maíz pregelatinizado.
Cada comprimido contiene 75 mg de lactosa monohidrato y 35 mg de almidón de maíz pregelatinizado.

Los comprimidos recubiertos con película Espironolactona Accord 100 mg contienen 100 mg de espironolactona
Excipientes con efecto conocido: Lactosa y Almidón de maíz pregelatinizado.
Cada comprimido contiene 300 mg de lactosa monohidrato y 140 mg de almidón de maíz pregelatinizado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Espironolactona Accord 25 mg comprimidos recubiertos con película consiste en comprimidos redondos, biconvexos de color blanco o blanco pálido, que llevan impreso «AD» en una cara y ninguna marca en la otra.

El diámetro del comprimido de 25 mg es de aproximadamente 8,1 mm.

Espironolactona Accord 100 mg comprimidos recubiertos con película consiste en comprimidos redondos, biconvexos de color blanco o blanco pálido, que llevan impreso «AF» en una cara y ninguna marca en la otra.

El diámetro del comprimido de 100 mg es de aproximadamente 11,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia cardíaca grave (clases funcionales III-IV de la NYHA)
- Como tratamiento complementario en el tratamiento de la hipertensión resistente
- Síndrome nefrótico
- Cirrosis hepática con ascitis y edema
- Diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)

Los niños solo deberían recibir tratamiento con la orientación de un pediatra. Existen datos limitados en niños (ver secciones 5.1 y 5.2).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis debe determinarse individualmente en función de la afección y del grado de diuresis necesario. Pueden administrarse hasta 100 mg al día en una sola toma o en varias tomas.

Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva

Para el tratamiento del edema se recomienda una dosis diaria inicial de 100 mg de espironolactona administrada en una sola toma o en varias tomas, pero puede variar de 25 a 200 mg al día. La dosis de mantenimiento debe determinarse de forma individualizada.

Insuficiencia cardíaca grave (clases funcionales III-IV de la NYHA)

Debe iniciarse el tratamiento en combinación con el tratamiento habitual con una dosis de 25 mg de espironolactona si el potasio sérico es $\leq 5,0$ mEq/l y la creatinina sérica es $\leq 2,5$ mg/dl (221 μ mol/l). En pacientes que toleren 25 mg diarios, la dosis puede incrementarse hasta 50 mg diarios si está indicado clínicamente. En pacientes que no toleren 25 mg diarios, la dosis puede reducirse hasta 25 mg en días alternos. Consultar en la sección 4.4 recomendaciones sobre la vigilancia del potasio sérico y la creatinina sérica.

Hipertensión resistente

La dosis inicial de espironolactona debe ser de 25 mg al día en una sola toma; debe buscarse la dosis eficaz más baja y aumentarla gradualmente hasta una dosis de 100 mg al día o más.

Síndrome nefrótico

La dosis habitual es de 100 - 200 mg/día. La espironolactona no ha mostrado propiedades antiinflamatorias y aparentemente no afecta al proceso patológico de base. Solo se recomienda su uso si los glucocorticoides no son lo bastante eficaces en monoterapia.

Cirrosis hepática con ascitis y edema

La dosis inicial es de 100 - 200 mg al día, por ejemplo, según la proporción Na^+/K^+ . Si la respuesta a 200 mg de espironolactona en las dos primeras semanas no es suficiente, se añade furosemida y, si es necesario, la dosis de espironolactona se aumenta gradualmente hasta 400 mg al día. La dosis de mantenimiento debe determinarse de forma individualizada.

Diagnóstico y tratamiento del aldosteronismo primario

Si se sospecha que existe hiperaldosteronismo primario, se administra una dosis de espironolactona de 100 - 150 mg, o hasta 400 mg al día. El inicio rápido de un efecto diurético y antihipertensivo intenso es una indicación clara de producción elevada de aldosterona. En este caso, se administran 100-150 mg al día durante 3-5 semanas antes de la cirugía. Si la cirugía no es una opción, esta dosis suele ser suficiente para mantener la presión arterial y la concentración de potasio en niveles normales. En casos excepcionales son necesarias dosis mayores, pero debe encontrarse la menor dosis posible.

Población pediátrica

La dosis diaria inicial debe ser de 1-3 mg de espironolactona por kilogramo de peso corporal, administrada en varias tomas. Debe ajustarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad (ver secciones 4.3 y 4.4). El comprimido puede triturarse o machacarse y luego suspenderse en un vaso de agua para facilitar la toma.

Los niños solo deberían recibir tratamiento con la orientación de un pediatra. Existen datos limitados en niños (ver secciones 5.1 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible y después aumentarla gradualmente hasta que se logre el efecto óptimo. Se requiere precaución, especialmente en la disfunción renal.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse con las comidas. Las dosis diarias que superen los 100 mg deben administrarse en varias tomas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (FGe < 30 ml por minuto por 1,73 m²), nefropatía aguda o progresiva (con independencia o no de que curse con anuria)
- Hiponatremia
- Enfermedad de Addison
- Hiperpotasemia (nivel de potasio sérico > 5,0 mmol/l) al inicio del tratamiento
- Uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (incluida eplerenona) o suplementos de potasio, o doble bloqueo de SRAA con la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA)

La espironolactona está contraindicada en pacientes pediátricos con insuficiencia renal de moderada a grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Seguimiento del estado de *equilibrio hidroelectrolítico*

El tratamiento con espironolactona puede producir hiperpotasemia, hiponatremia y una posible elevación transitoria del nitrógeno ureico en sangre (NUB). Los pacientes en tratamiento con espironolactona requieren una supervisión regular con control del estado de líquidos y electrolitos, especialmente en ancianos y/o en pacientes con alteración preexistente de la función renal o hepática.

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. La administración de espironolactona está contraindicada en pacientes con hiperpotasemia y en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). Durante el tratamiento con espironolactona, puede producirse hiperpotasemia, lo que puede provocar un paro cardíaco (a veces mortal) en pacientes con disfunción renal grave que están recibiendo tratamiento concomitante con suplementos de potasio.

La hiperpotasemia puede cursar con parestesia, debilidad, parálisis leve o espasmos musculares y es difícil distinguirla clínicamente de la hipopotasemia. Los cambios en el ECG pueden ser el primer signo de alteración del equilibrio del potasio, aunque la hiperpotasemia no siempre cursa con un ECG anómalo.

El uso concomitante de espironolactona con otros diuréticos ahorradores de potasio (como triamtereno y amilorida), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de la angiotensina II, bloqueantes de la aldosterona, heparina, heparina de bajo peso molecular, otros medicamentos o afecciones que se suponen provocan hiperpotasemia, los suplementos de potasio, una dieta rica en potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio, pueden provocar hiperpotasemia grave. Ver sección 4.3 para contraindicaciones.

La administración concomitante de este medicamento con glucósidos cardíacos o agentes hipotensores puede hacer necesario un ajuste de dichos fármacos.

Puede producirse hiponatremia por dilución en combinación con otros diuréticos.

Este medicamento sólo debe utilizarse con especial precaución en pacientes de edad avanzada o con obstrucción potencial de las vías urinarias, deterioro de la función renal o con trastornos que hagan precario su equilibrio electrolítico.

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

Insuficiencia hepática grave

Debe tenerse precaución en pacientes con trastornos hepáticos debido al riesgo de coma hepático.

Hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca grave

La hiperpotasemia puede ser mortal. Es fundamental vigilar y controlar el potasio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca grave que reciben espironolactona.

Se recomienda monitorizar el potasio y la creatinina 1 semana después de iniciar o aumentar la dosis de espironolactona, mensualmente durante los 3 primeros meses, luego trimestralmente durante un año y después cada 6 meses. El tratamiento debe suspenderse o interrumpirse con potasio sérico >5 mEq/L o con creatinina sérica >4 mg/dL (ver sección 4.2).

Carcinogenicidad

Los estudios en animales han demostrado que, con dosis elevadas y después de un uso prolongado, la espironolactona provoca tumores. Se desconoce la relevancia de estos datos para la aplicación clínica. Sin embargo, deben sopesarse los beneficios del tratamiento frente al posible perjuicio a largo plazo antes de iniciar el uso prolongado de espironolactona en pacientes jóvenes.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

Los diuréticos ahorradores de potasio deben utilizarse con precaución en pacientes pediátricos hipertensos con insuficiencia renal leve debido al riesgo de hiperpotasemia. (La espironolactona está contraindicada en pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave; ver sección 4.3).

El uso concomitante de medicamentos que producen hiperpotasemia con espironolactona podría provocar hiperpotasemia severa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan a la espironolactona

Combinaciones que causan hiperpotasemia

Está contraindicado el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (incluida eplerenona) o suplementos de potasio, o doble bloqueo de SRAA con la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) debido al riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4.3).

El uso de inhibidores de la ECA en combinación con espironolactona puede estar asociado a hiperpotasemia, especialmente en pacientes con alteración de la función renal. El uso concomitante requiere una posología cuidadosa y una vigilancia estrecha del equilibrio electrolítico.

No se recomienda la administración concomitante de espironolactona y ciclosporina, ya que ambas aumentan el nivel de potasio sérico y las posibles interacciones graves potencialmente mortales.

Además, el uso concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) con espironolactona podría provocar una hiperpotasemia clínicamente relevante.

Heparina, heparina de bajo peso molecular:

El uso concomitante de espironolactona con heparina o heparina de bajo peso molecular puede provocar hiperpotasemia. Se ha observado un aumento de la diuresis durante el uso concomitante de espironolactona y heparina.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico, el ácido mefenámico y la indometacina pueden atenuar la acción diurética de la espironolactona debido a la inhibición de la síntesis intrarrenal de las prostaglandinas. La hiperpotasemia se ha asociado al uso de indometacina en combinación con diuréticos ahorradores de potasio.

Interacciones que afectan a otros medicamentos

Espironolactona puede reducir los niveles plasmáticos de mitotano en pacientes con carcinoma corticosuprarrenal tratados con mitotano y no debe utilizarse simultáneamente con mitotano.

Anticoagulantes

La espironolactona reduce el efecto de los anticoagulantes.

Antihipertensivos

La espironolactona puede potenciar el efecto de los fármacos antihipertensores. La dosis de dichos fármacos, especialmente los fármacos bloqueantes ganglionares, se puede reducir a la mitad cuando se añade espironolactona al tratamiento. La administración concomitante con glucósidos cardíacos puede requerir el ajuste de las dosis de estos fármacos.

Carbenoxolona

Dado que la carbenoxolona puede causar retención de sodio y, por tanto, disminuir la eficacia de la espironolactona, debe evitarse su uso concomitante.

Litio

Los fármacos diuréticos reducen la depuración renal del litio y añaden un riesgo elevado de toxicidad del litio. Debe evitarse el uso concomitante con sales de litio.

Digoxina

Se ha demostrado que la espironolactona aumenta la semivida de la digoxina, lo que puede dar lugar a un aumento de los niveles de digoxina sérica y la consiguiente toxicidad de los digitálicos. En los pacientes que reciben digoxina y espironolactona, la respuesta a la digoxina debe controlarse por medios distintos de las concentraciones séricas de digoxina, a menos que se haya demostrado que el ensayo de digoxina utilizado no se ve afectado por el tratamiento con espironolactona. Si resulta necesario ajustar la dosis de digoxina, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar cualquier indicio de aumento o reducción del efecto de la digoxina.

Alcohol, barbitúricos u opiáceos

Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

Colestiramina

Se ha comunicado acidosis metabólica hiperclorémica, asociada con frecuencia a hiperpotasemia, en pacientes que recibieron espironolactona junto con colestiramina.

Corticosteroides, ACTH

Puede intensificarse la depleción de electrolitos, especialmente hipopotasemia.

Otras formas de interacción

Cloruro de amonio

Se ha comunicado acidosis metabólica hiperclorémica, asociada con frecuencia a hiperpotasemia, en pacientes que recibieron espironolactona junto con cloruro de amonio (p. ej., en el regaliz).

Niveles plasmáticos de cortisona

La espironolactona interfiere en el método fluorimétrico de Mattingly para la determinación de los niveles plasmáticos de cortisona.

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.

Noradrenalina

La espironolactona reduce la capacidad de respuesta vascular a la noradrenalina. Debe tenerse precaución en el manejo de pacientes sometidos a anestesia regional o general mientras estén siendo tratados con espironolactona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de espironolactona durante el embarazo en humanos.

Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción asociada al efecto antiandrogénico de la espironolactona (ver sección 5.3). No debe utilizarse Espironolactona Accord durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con espironolactona.

Los diuréticos pueden reducir la perfusión de la placenta y afectar al crecimiento intrauterino, por lo que no se recomiendan como tratamiento habitual de la hipertensión y el edema durante el embarazo.

Lactancia

Canrenona, el metabolito principal y activo de la espironolactona, aparece en pequeñas cantidades en la leche materna humana. No se dispone de información suficiente sobre los efectos de la espironolactona en recién nacidos/ lactantes.. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

La espironolactona puede provocar impotencia e irregularidades menstruales (ver sección 4.8). Estudios en animales sugieren que la espironolactona puede perjudicar la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre la capacidad para conducir. Pueden producirse reacciones adversas como mareo, confusión y cefalea. La posibilidad de que aparezcan estas reacciones adversas deberá tenerse en cuenta cuando se conduzca o se utilice maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas dependen de la dosis y de la duración del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes son hiperpotasemia (9%), trastornos del aparato reproductor y de la mama, incluida ginecomastia, comunicada en el 13% de los pacientes (con una dosis inferior a 100 mg). La ginecomastia parece estar relacionada con ambas dosis y con la duración del tratamiento y normalmente es reversible en cuanto se interrumpe el tratamiento. Otras reacciones adversas muy frecuentes son cefalea, trastornos del aparato digestivo, diarrea, fatiga y somnolencia.

Las reacciones adversas que se muestran a continuación se clasifican según las siguientes frecuencias: 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 desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)

Poco frecuente: Neoplasia benigna de mama (hombre)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia (incluida agranulocitosis), anemia, púrpura

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hiperpotasemia

Poco frecuentes: Desequilibrio electrolítico

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: estado confusional

Frecuencia no conocida: trastorno de la libido

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos

Frecuencia no conocida: cefalea, ataxia, letargia, somnolencia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Frecuencia no conocida: trastorno gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: función hepática anómala

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: prurito, erupción

Pocofrecuentes: urticaria

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), alopecia, hipertrichosis, penfigoide

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: niveles elevados de creatinina sérica, insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: ginecomastia*, dolor mamario**

* Puede aparecer ginecomastia asociada al uso de espironolactona. El desarrollo parece estar relacionado tanto con la dosis como con la duración del tratamiento y normalmente es reversible cuando se interrumpe el tratamiento con espironolactona. En raras ocasiones puede persistir cierto aumento del tamaño de las mamas.

** En los ensayos clínicos, el dolor mamario se observó con más frecuencia en varones que en mujeres.

Poco frecuente: trastornos menstruales

Frecuencia no conocida: impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: malestar

Frecuencia no conocida: Fiebre por fármacos

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

Los síntomas de sobredosis pueden manifestarse en forma de náuseas y vómitos y (con menos frecuencia) somnolencia, confusión mental, mareos o erupción eritematosa o diarrea. Puede producirse deshidratación. Además, puede producirse infertilidad con dosis muy elevadas (450 mg/día). Puede producirse hiponatremia o hiperpotasemia, pero es improbable que estos efectos estén asociados a una sobredosis aguda. Los síntomas de hiperpotasemia pueden manifestarse como parestesia, debilidad, parálisis flácida o espasmos musculares y puede ser difícil de distinguir clínicamente de la hipopotasemia. Los cambios electrocardiográficos son los primeros signos específicos de alteraciones del potasio. No se ha identificado un antídoto específico. Puede esperarse una mejoría después de la retirada del fármaco.

Si se producen alteración del equilibrio electrolítico y deshidratación, el tratamiento es sintomático y paliativo y puede estar indicada la reposición de líquidos y electrólitos. En caso de hiperpotasemia, se debe reducir la ingesta de potasio, administrar diuréticos excretores de potasio, glucosa intravenosa con la insulina habitual o resinas de intercambio iónico orales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema cardiovascular, diuréticos, diuréticos ahorradores de potasio, antagonista de aldosterona.

Código ATC: C03DA01

Mecanismo de acción

La espironolactona, como antagonista competitivo de la aldosterona, aumenta la excreción de sodio al tiempo que reduce la pérdida de potasio en el túbulo renal distal. Su acción es gradual y prolongada, y la respuesta máxima suele alcanzarse tras 2 ó 3 días de tratamiento. La combinación de espironolactona con un diurético convencional de acción más proximal suele potenciar la diuresis sin pérdida excesiva de potasio

Insuficiencia cardíaca grave: RALES

El estudio aleatorizado de evaluación de Aldactone (Randomized Aldactone Evaluation Study, RALES) fue un estudio multinacional doble ciego en 1663 pacientes con una fracción de $\leq 35\%$, antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase IV de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses previos e insuficiencia cardíaca de clase III-IV en el momento de la aleatorización. Todos los pacientes tomaban un diurético de asa, el 97% tomaba un inhibidor de la ECA y el 78% recibía digoxina (en el momento en el que se realizó este ensayo, no se empleaban bloqueantes β de forma generalizada para tratar la insuficiencia cardíaca y solo el 15% recibió un bloqueante β). Fueron excluidos los pacientes con creatinina sérica basal $> 2,5$ mg/dl o un aumento reciente del 25% o con potasio sérico basal $> 5,0$ mEq/l. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a espironolactona 25 mg oral una vez al día o un placebo de aspecto similar. A los pacientes que toleraron 25 mg diarios se les aumentó la dosis hasta 50 mg diarios si estaba indicado clínicamente. A los pacientes que no toleraron 25 mg diarios se les redujo la dosis hasta 25 mg en días alternos. El criterio principal de valoración para RALES fue el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por cualquier causa. RALES finalizó anticipadamente, después de una media de seguimiento de 24 meses, al detectarse un beneficio significativo para la mortalidad en un análisis intermedio planificado. La espironolactona redujo el riesgo de muerte en comparación con placebo (mortalidad con espironolactona 284/841 (35%); placebo 386/822 (46%); reducción del riesgo 30%; intervalo de confianza del 95% del 18 % al 40%; $p < 0,001$). La espironolactona también redujo significativamente el riesgo de muerte cardíaca, principalmente de muerte súbita y de muerte por insuficiencia cardíaca progresiva, así como el riesgo de hospitalización por causas cardíacas en un 31% en comparación con el placebo ($p < 0,001$ -95% intervalo de confianza 18% - 42%).

La espironolactona también redujo el riesgo de hospitalización por causas cardíacas (definidas como empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, angina de pecho, arritmias ventriculares o infarto de

miocardio) en un 30% ($p < 0,001$ -95% intervalo de confianza 18% - 41%). En el grupo de espironolactona, la clase NYHA al final del estudio mejoró en el 41% de los pacientes y empeoró en el 38% en comparación con una mejora en el 33% y en el 48% de los pacientes del grupo placebo ($p < 0,001$).

Población pediátrica

No existe información sustancial de estudios clínicos sobre espironolactona en niños. Esto se debe a varios factores: los pocos ensayos que se han realizado en la población pediátrica, el uso de espironolactona en combinación con otros agentes, el pequeño número de pacientes evaluados en cada ensayo y las diferentes indicaciones estudiadas. Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos se basan en la experiencia clínica y en los estudios de casos documentados en la bibliografía científica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Aproximadamente el 70% de espironolactona se absorbe tras la administración oral. La biodisponibilidad de espironolactona se puede aumentar si se toma con alimentos. No obstante, la relevancia clínica de este efecto no está totalmente clara. Después de la administración de 100 mg de espironolactona al día durante 15 días en voluntarios sanos que no estaban en ayunas, el tiempo transcurrido hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$), la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de espironolactona es de 2,6 h, 80 ng/ml y aproximadamente 1,4 h, respectivamente. En cuanto a los metabolitos 7-alfa-(tiometil)-espironolactona y canrenona, la $t_{m\acute{a}x}$ fue de 3,2 h y 4,3 h, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 391 ng/ml y 181 ng/ml, y la $t_{1/2}$ fue de 13,8 h y 16,5 h, respectivamente.

Distribución

Tanto espironolactona como canrenona se unen a las proteínas plasmáticas en más del 90%.

Biotransformación

La espironolactona se metaboliza ampliamente en metabolitos activos, incluidos tiometil-espironolactona y canrenona.

Eliminación

La semivida en plasma de espironolactona es de 1,5 horas; la de 7-alfa-(tiometil)-espironolactona, de aproximadamente 9-12 horas; y la de canrenona, de 10-35 horas. La eliminación de metabolitos se produce principalmente por la orina y, secundariamente a través de la excreción biliar, en las heces. La acción renal de una sola dosis de espironolactona alcanza su valor máximo después de 7 horas y la actividad persiste durante al menos 24 horas.

Población pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el uso en la población pediátrica. Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos se basan en la experiencia clínica y en los estudios de casos documentados en la bibliografía científica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan evidencias de teratogenicidad, pero se ha observado toxicidad embriofetal en conejos, y un efecto antiandrogénico en crías de rata ha suscitado preocupación sobre posibles efectos adversos en el desarrollo genital masculino. También se han observado efectos de alteración endocrina en roedores hembra a exposiciones clínicamente relevantes. En ratas adultas, se observó que la espironolactona aumentaba la duración del ciclo estral, y en las crías hembras expuestas al final del embarazo, se observó una disfunción endocrina que persistió hasta la edad adulta. En ratones, la espironolactona inhibió la ovulación y la implantación, disminuyendo así la fertilidad. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Povidona K25
Aceite esencial de menta piperita
Talco purificado
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular:
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Envase blíster: 3 años
Frascos: 24 meses
Periodo de validez en uso después de la primera apertura: 3 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están envasados en envases blister PVC-aluminio y en frascos de HDPE.
Tamaños de envase:
Envase blister: 20, 28, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos en blister.
Frasco de HDPE: 250, 500 y 1000 comprimidos (para uso hospitalario o dispensador de dosis solamente).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025