



**Aldactone®
espironolactona**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Aldactone®

Nome genérico: espironolactona

Forma farmacêutica e apresentações:

Aldactone® 25 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

Aldactone® 50 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

Aldactone® 100 mg em embalagem contendo 16 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido de Aldactone® 25 mg ou 50 mg contém 25 mg ou 50 mg de espironolactona, respectivamente.

Excipientes: dióxido de silício coloidal, aroma hortelã-pimenta, amido de milho, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Cada comprimido de Aldactone® 100 mg contém 100 mg de espironolactona.

Excipientes: sulfato de cálcio diidratado, amido de milho, povidona, estearato de magnésio.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Aldactone® (espironolactona) é indicado no tratamento da hipertensão essencial, distúrbios edematosos (relacionados a inchaço), tais como: edema e ascite (acúmulo de líquido na cavidade abdominal) relacionados à insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica, edema idiopático; como terapia auxiliar na hipertensão maligna. Aldactone® é indicado na prevenção da hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos. Aldactone® é indicado para o diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

Aldactone® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

O uso de Aldactone® em mulheres grávidas requer a avaliação de seus benefícios bem como dos riscos que possam acarretar à mãe ou ao feto.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Caso o uso de Aldactone® durante o período da amamentação for considerado essencial, um método alternativo de alimentação para a criança deve ser instituído. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja usando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Aldactone®.

É muito importante informar ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Aldactone®, tais como: mal-estar, náuseas, sonolência, dor de cabeça, dor ou nódulos nos seios, leucopenia (incluindo agranulocitose), trombocitopenia, função hepática anormal, distúrbios eletrolíticos, hiperpotassemia, câibras nas pernas, tontura, alterações na libido, confusão, distúrbios menstruais, alopecia (perda de cabelo), hipertricose (crescimento de cabelo anormal), prurido, *rash* (erupção cutânea), urticária e insuficiência renal aguda.

Aldactone® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à espironolactona ou a qualquer componente da fórmula; Aldactone® é contra-indicado a pacientes com insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria (perda da capacidade de urinar), hiperpotassemia (aumento dos níveis sanguíneos de potássio) ou doença de Addison.



Uma vez que Aldactone® pode causar reações como sonolência ou tontura, sintomas esses que podem interferir nas habilidades físicas ou psíquicas para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir veículos e operar máquinas, recomenda-se que tenha cautela se estiver sob tratamento com este medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: a espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando no local de troca de íons sódio-potássio dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal do rim. A espironolactona causa aumento das quantidades de sódio e água a serem excretados, enquanto o potássio é retido.

A espironolactona atua como diurético e como antihipertensivo por este mecanismo. Ela pode ser administrada sozinha ou com outros agentes diuréticos que atuam mais proximamente no túbulo renal.

Atividade antagonista da aldosterona: por aumento dos níveis de mineralocorticoides, a aldosterona está presente no hiperaldosteronismo primário e secundário. Estados edematosos em que o aldosteronismo secundário é usualmente envolvido incluem a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e a síndrome nefrótica. Pela competição com a aldosterona pelos receptores, a espironolactona promove uma terapia eficaz no tratamento de edema e ascites nestas condições. A espironolactona atua contra o aldosteronismo secundário induzido pelo volume de depleção e associado com a perda de sódio causado pela terapia diurética.

A espironolactona é efetiva na diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica em pacientes com hiperaldosteronismo primário. É também efetiva na maioria dos casos de hipertensão essencial apesar do fato da secreção de aldosterona estar dentro dos limites normais no início da hipertensão essencial.

A espironolactona não demonstrou elevar as concentrações séricas de ácido úrico, precipitar crises de gota, ou alterar o metabolismo dos carboidratos.

Propriedades Farmacocinéticas

A espironolactona é rápida e extensamente metabolizada. Produtos contendo enxofre constituem os principais metabólitos e **acredita-se** serem os principais responsáveis, junto com a espironolactona, pelos efeitos terapêuticos do medicamento. Os dados farmacocinéticos foram obtidos de 12 voluntários saudáveis que receberam 100mg de espironolactona diariamente por 15 dias. No décimo quinto dia, a espironolactona apresentou resultados imediatamente na coleta de sangue após um café da manhã de baixa caloria.

	Fator de Acumulação: AUC (0-24hs, 15º dia)/AUC (0-24hs, 1º dia)	Pico Máximo na Concentração Sérica	Média (SD) Meia-vida pós estado de repouso
7- α -(tiometil) espironolactona	1,25	391ng/mL às 3,2hs	13,8hs (6,4) (terminal)



(TMS)			
6-β-hidroxi-7-α-(tiometil) espirolactona (HTMS)	1,50	125ng/mL às 5,1hs	15,0hs (4,0) (terminal)
canrenona (C)	1,41	181ng/mL às 4,3hs	16,5 hs (6,3) (terminal)
espirolactona	1,30	80ng/mL às 2,6hs	Aproximadamente 1,4hs (0,5) (β meia-vida)

A atividade farmacológica dos metabólitos da espirolactona no homem não são conhecidos. Contudo, no rato adrenalectomizado, as atividades antimineralocorticoides dos metabólitos C, TMS e HTMS, relativos a espirolactona, foram 1,10, 1,28 e 0,32 respectivamente. Relativo a espirolactona, sua afinidade de ligação ao receptor de aldosterona em lâmina de rim de rato foi 0,19, 0,86 e 0,06 respectivamente.

Em humanos, a potência do TMS 7-α-tioespirolactona na reversão dos efeitos do mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, na composição eletrolítica urinária foram 0,33 e 0,26 respectivamente, relativo a espirolactona. Contudo, visto que as concentrações séricas deste esteróide não foi determinada, sua incompleta absorção e/ou metabolismo de primeira-passagem não poderia ser excluído como uma razão para sua reduzida atividade *in vivo*.

A espirolactona e seus metabólitos são mais de 90% ligados a proteínas plasmáticas. Os metabólitos são excretados primariamente na urina e secundariamente na bile.

O efeito de alimentos na absorção da espirolactona foi avaliado em estudo de dose-única em 9 voluntários saudáveis que não fazem uso de medicação. O alimento aumentou a biodisponibilidade da espirolactona não-metabolizado por aproximadamente 100%. A importância clínica deste achado não é conhecida.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade: O Aldactone® administrado oralmente demonstrou ser um tumorigeno em estudos de administração na dieta realizados com ratos, com seus efeitos proliferativos manifestados nos órgãos endócrinos e no fígado. Em estudo de 18 meses utilizando doses de 50, 150 e 500 mg/kg/dia, houve um aumento estatisticamente significativo em adenomas benignos de tireóide e testículos e, em ratos machos, um aumento dose-relacionado nas alterações proliferativas no fígado (incluindo hepatomegalia e nódulos hiperplásticos). Em um estudo de 24 meses no qual a mesma espécie de ratos recebeu doses de 10, 30, 100 e 150 mg/kg/dia de Aldactone®, a faixa de efeitos proliferativos incluíram um aumento significativo de adenomas hepatocelulares e células de tumor intersticial testicular em machos, e um aumento significativo de células de adenoma folicular na tireóide e carcinomas em ambos os sexos. Há aumento estatisticamente significativo também, porém, não dose-relacionado, em pólipos estromais endometrial uterino em fêmeas.

Foi observada incidência de leucemia mielocística dose-relacionada (acima de 20 mg/kg/dia), em ratos alimentados diariamente com doses de canrenoato de potássio (um componente quimicamente similar a espirolactona e cujo principal metabólito, canrenona, é também um principal produto da espirolactona no homem), por um período de um ano.



Em estudos de 2 anos em ratos, a administração oral de canrenoato de potássio foi associada com leucemia mielocística e hepática, tireóide e tumores testiculares e mamários.

Nem espironolactona ou canrenoato de potássio produziram efeitos mutagênicos em testes utilizando bactérias ou leveduras. Na ausência de ativação metabólica, nem espironolactona ou canrenoato de potássio se mostraram mutagênicos em testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, foi relatado que a espironolactona apresenta resultados negativos em alguns testes mutagênicos mamários *in vitro* e inconclusivos (mas ligeiramente positivo) para mutagenicidade em outros testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, canrenoato de potássio tem sido reportado resultados positivos para mutagenicidade em alguns testes mamários *in vitro*, inconclusivo em outros e negativo em outros.

Em um estudo de reprodução de 3 gerações no qual ratas fêmeas receberam doses diárias de 15 e 50 mg de espironolactona/kg/dia, não houve efeitos no acasalamento e fertilidade, mas houve um pequeno aumento na incidência de filhotes natimortos com doses de 50 mg/kg/dia. Quando injetado em ratas fêmeas (100 mg/kg/dia por 7 dias via intraperitoneal (i.p.)) de espironolactona, parece aumentar o comprimento do ciclo estral pelo prolongamento diestro durante o tratamento e induzindo constante diestro durante o período de observação pós tratamento de duas semanas. Estes efeitos foram associados com o retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e uma redução dos níveis de estrógeno circulantes, que poderia ser esperado prejudicar o acasalamento, fertilidade e fecundidade. A espironolactona (100mg/kg/dia), administrado via i.p. em camundongos fêmeas durante um período de duas semanas de coabitação com machos não tratados, diminuiu o número de concepimentos do acasalamento (este efeito mostrou ser causado pela inibição da ovulação) e diminuição do número de embriões implantados e daqueles que se tornaram uma gravidez (este efeito mostrou ser causado por uma inibição da implantação), e dose de 200mg/kg, também aumentou o período de latência para o acasalamento.



INDICAÇÕES

Aldactone® (espironolactona) é indicado para o tratamento da hipertensão essencial; distúrbios edematosos, tais como: edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica; edema idiopático; como terapia auxiliar na hipertensão maligna; na hipopotassemia quando outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas; profilaxia da hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos, ou quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias. Aldactone® é indicado para o diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

CONTRA-INDICAÇÕES

Aldactone® (espironolactona) é contra-indicado a pacientes com insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria e hiperpotassemia, doença de Addison ou hipersensibilidade à espironolactona ou de qualquer outro componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

O uso concomitante de Aldactone® (espironolactona) e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar à hiperpotassemia grave.

É aconselhável realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos, tendo em vista a possibilidade de hiperpotassemia, hiponatremia e uma possível elevação transitória da uréia plasmática especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática, para os quais a relação risco/benefício deve ser considerada.

Acidose metabólica hiperclorêmica reversível, usualmente em associação com hiperpotassemia, foi relatada em alguns pacientes com cirrose hepática descompensada, mesmo quando a função renal é normal.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Aldactone® não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelhos que receberam Aldactone® apresentaram taxa de concepção reduzida, aumento da taxa de reabsorção e número menor de nascimentos vivos. Nenhum efeito embriotóxico foi observado em ratos aos quais houve administração de altas doses de Aldactone®, no entanto, houve relato de hipoprolactinemia limitada e relacionada à dose, assim como diminuição dos pesos da próstata ventral e da vesícula seminal em machos e aumento da secreção de hormônio luteinizante e dos pesos ovariano e uterino em fêmeas. Feminização da genitália externa em fetos masculinos foi relatada em um outro estudo em ratos.

A espironolactona e seus metabólitos podem atravessar a barreira placentária. Não há estudos em mulheres grávidas. Aldactone® deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benéfico justificar o risco potencial para o feto.



A canrenona, um metabólito ativo e principal da espironolactona, aparece no leite materno. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite materno e devido ao desconhecido potencial para eventos adversos sobre o lactante, uma decisão deve ser tomada em relação a descontinuação do tratamento levando-se em conta a importância do fármaco para a mãe. Caso o uso de Aldactone® durante o período da amamentação for considerado essencial, um método alternativo de alimentação para a criança deve ser instituído.

Aldactone® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Sonolência e tontura ocorrem em alguns pacientes. É recomendada precaução ao dirigir ou operar máquinas até que a resposta inicial ao tratamento seja determinada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Há casos relatados de hiperpotassemia grave em pacientes que fazem uso de diuréticos poupadores de potássio, incluindo Aldactone® (espironolactona) e inibidores da ECA.

Aldactone® potencializa o efeito de outros diuréticos e anti-hipertensivos quando administrados concomitantemente. A dose desses fármacos deverá ser reduzida quando Aldactone® for incluído ao tratamento.

Aldactone® reduz a resposta vascular à norepinefrina. Devem ser tomados cuidados com a administração em pacientes submetidos à anestesia enquanto esses estiverem sendo tratados com Aldactone®.

Foi demonstrado que Aldactone® aumenta a meia-vida da digoxina.

Foi demonstrado que ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico atenuam o efeito diurético do Aldactone®.

Aldactone® aumenta o metabolismo da antipirina.

Aldactone® pode interferir na análise dos exames de concentração plasmática de digoxina.

Acidose metabólica hipercalêmica foi relatada em pacientes que receberam Aldactone® concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

Co-administração de Aldactone® e carbenoxolona pode resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas em tratamento com Aldactone® (espironolactona):

Neoplasmas Benignos, Malignos e não-específicos (incluindo cistos e pólipos): neoplasma benigno de mama.



Sistema Sanguíneo e Linfático: leucopenia (incluindo agranulocitose), trombocitopenia.

Metabólico e Nutricional: distúrbios eletrolíticos e hipercalemia.

Psiquiátrico: alterações na libido, confusão.

Sistema Nervoso: tontura.

Gastrointestinal: distúrbios gastrointestinais, náuseas.

Hepatobiliar: função hepática anormal.

Pele e Tecidos Subcutâneos: alopecia, hipertricose (crescimento de cabelo anormal), prurido, *rash*, urticária.

Musculoesquelético e Tecidos Conjuntivos: câibras nas pernas.

Sistema Renal e Urinário: insuficiência renal aguda.

Sistema Reprodutivo e Distúrbios Mamários: dor nas mamas, distúrbios menstruais, ginecomastia*.

Geral: mal estar.

* A ginecomastia é geralmente reversível quando a espironolactona é descontinuada, embora, em casos raros, o aumento das mamas pode persistir.

Outras reações também relatadas foram: sonolência, cansaço, dor de cabeça, confusão mental, febre, ataxia, impotência. Foi observado carcinoma mamário em pacientes tomando espironolactona, todavia uma relação de causa e efeito não pôde ser estabelecida.

Ginecomastia pode se desenvolver em associação com o uso de Aldactone® e o médico deve estar alerta para sua possível instalação.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Para adultos, a dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

Hipertensão Essencial

Dose usual: 50 a 100 mg por dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de duas semanas, até 200 mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo duas semanas, visto que uma resposta adequada pode não ocorrer antes desse período de tempo. A dose deverá ser, posteriormente, reajustada de acordo com a resposta do paciente.

Doenças Acompanhadas por Edema

A dose diária pode ser administrada tanto em doses fracionadas como em dose única.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Dose usual: 100 mg/dia. Em casos resistentes ou graves, a dosagem pode ser gradualmente aumentada até 200 mg/dia. Quando o edema estiver controlado, a dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Cirrose Hepática

Se a relação sódio urinário/potássio urinário (Na^+ / K^+) for maior que 1 (um), a dose usual é de 100 mg/dia. Se essa relação for menor do que 1 (um), a dose recomendada é de 200 a 400 mg/dia. A dose de manutenção deve ser determinada para cada paciente.



Síndrome Nefrótica

Habitualmente 100 a 200 mg/dia. Aldactone® (espironolactona) não é medicamento antiinflamatório, não tendo sido demonstrado afetar o processo patológico básico, e seu uso é aconselhado somente se outra terapia for ineficaz.

Edema Idiopático

A dose habitual é de 100 mg por dia.

Edema em Crianças

A dose diária inicial é de aproximadamente 3,3 mg por kg de peso administrada em dose fracionada. A dosagem deverá ser ajustada com base na resposta e tolerabilidade do paciente.

Se necessário pode ser preparada uma suspensão triturando os comprimidos de Aldactone® com algumas gotas de glicerina e acrescentando líquido com sabor. Tal suspensão é estável por um mês quando mantida em local refrigerado.

Diagnóstico e Tratamento do Hiperaldosteronismo Primário

Aldactone® pode ser empregado como uma medida diagnóstica inicial para fornecer evidência presuntiva de hiperaldosteronismo primário enquanto o paciente estiver em dieta normal.

Teste a Longo Prazo

Aldactone® é administrado em uma dosagem diária de 400 mg por 3 ou 4 semanas. Correção da hipopotassemia e da hipertensão revela evidência presuntiva para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Teste a Curto Prazo

Aldactone® é administrado em uma dosagem diária de 400 mg por 4 dias. Se o potássio sérico se eleva durante a administração de Aldactone®, porém diminui quando é descontinuado, o diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário deve ser considerado.

Tratamento Pré-operatório de Curto Prazo de Hiperaldosteronismo Primário

Quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo for bem estabelecido por testes mais definitivos, Aldactone® pode ser administrado em doses diárias de 100 a 400 mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados não aptos para cirurgia, Aldactone® pode ser empregado como terapia de manutenção a longo prazo, com o uso da menor dose efetiva individualizada para cada paciente.

Hipertensão Maligna

Somente como terapia auxiliar e quando houver excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica. A dose inicial é de 100 mg/dia, aumentada quando necessário a intervalos de duas semanas para até 400 mg/dia. A terapia inicial pode incluir também a combinação de outros fármacos anti-hipertensivos à espironolactona. Não reduzir



automaticamente a dose dos outros medicamentos como recomendado na hipertensão essencial.

Hipopotassemia/ hipomagnesemia

A dosagem de 25 mg a 100 mg por dia é útil no tratamento da hipopotassemia e/ou hipomagnesemia induzida por diuréticos, quando suplementos orais de potássio e/ou magnésio forem considerados inadequados.

SUPERDOSAGEM

Superdosagem aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação. Deverão ser tomadas medidas sintomáticas e de suporte. Não existe nenhum antídoto específico. Tratar a depleção dos fluidos, o desequilíbrio eletrolítico e a hipotensão através de procedimentos estabelecidos.

Hiperpotassemia pode ser tratada pela rápida administração de glicose (20 a 50%) e insulina regular, usando 0,25 a 0,5 unidades de insulina por grama de glicose. Diuréticos excretadores de potássio e resinas de troca iônica podem ser administrados, de forma repetida, caso necessário. O uso de espironolactona deve ser descontinuado e a ingestão de potássio (incluindo fontes alimentares) restringida.



PARTE IV

MS - 1.0216.0176

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado e embalado por:

Pfizer S.R.L.

Buenos Aires – Argentina

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Monteiro Lobato, 2270

CEP 07190-001 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

ADN04