



Aldazida®
espironolactona e hidroclorotiazida

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Aldazida®

Nome genérico: espironolactona e hidroclorotiazida

APRESENTAÇÃO

Aldazida® em embalagens contendo 30 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Aldazida® contém 50 mg de espironolactona e 50 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: sulfato de cálcio di-hidratado, amido de milho, povidona, aroma de hortelã-pimenta e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Aldazida® (espironolactona, hidroclorotiazida) é indicada no tratamento da hipertensão essencial, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática por ascite e/ou edema, síndrome nefrótica e outras condições edematosas; edema idiopático, na hipopotassemia induzida por diurético e no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva tomando digitálicos quando outros diuréticos forem considerados impróprios ou inadequados para manter o balanço eletrolítico.

A aldosterona pode ser um fator etiológico em alguns casos de derrames de natureza maligna e resultados benéficos têm sido relatados com o uso de Aldazida®.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aldazida® apresenta eficácia no controle do edema e da retenção de sódio, associados à insuficiência cardíaca congestiva, na hipopotassemia induzida por diurético e no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, tomando digitálicos, quando outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas para manter o balanço eletrolítico.

Referências

- DOGGRELL, S.A.; BROWN, L. The spironolactone renaissance. *Expert Opin Invest Drugs*, v. 10, p. 943-54, 2001.
- Product Information: ALDACTAZIDE(R) oral tablet, hydrochlorothiazide/spironolactone oral tablet. G D Searle LLC, Chicago, IL, 2003.
- PADILLA, M.C.; ARMAS-HERNÁNDEZ, M.J. et al. Update of diuretics in the treatment of hypertension. *Am J Ther.* 2007 Mar-Apr;14(2):154-60.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Aldazida® é uma combinação de dois agentes diuréticos com diferentes, mas complementares, mecanismos e locais de ação, proporcionando efeitos diuréticos e anti-hipertensivos aditivos. Adicionalmente, a espironolactona ajuda a minimizar a perda de potássio caracteristicamente induzida pelo componente tiazídico.

O efeito diurético da espironolactona é mediado através de sua ação como antagonista farmacológico específico da aldosterona, principalmente por ligação competitiva aos receptores no local de troca sódio-potássio, aldosterona-dependente, localizado no túbulo contornado distal. A hidroclorotiazida promove a excreção de sódio e água, inibindo principalmente a reabsorção pelo segmento cortical de diluição do túbulo renal distal.

A Aldazida® reduz, de maneira efetiva e significativa, as pressões sistólica e diastólica de muitos pacientes com hipertensão essencial, mesmo quando a secreção de aldosterona está dentro dos limites normais.

Tanto a espironolactona como a hidroclorotiazida reduzem o sódio permutável, o volume do plasma, o peso corpóreo e a pressão arterial. Os efeitos diuréticos e anti-hipertensivos dos componentes individuais são potencializados quando a espironolactona e a hidroclorotiazida são ministradas concomitantemente.

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética e metabolismo

Aldazida® não foi submetida a estudos farmacocinéticos. Estudos farmacocinéticos foram realizados individualmente com seus componentes espironolactona e hidroclorotiazida.

Absorção

- Estudos com espironolactona

Após a administração oral de 500 mg de espironolactona marcada com trítio a cinco voluntários saudáveis do sexo masculino em jejum, a radioatividade total no plasma alcançou o pico entre 25 e 40 minutos. Embora a biodisponibilidade absoluta da espironolactona não tenha sido determinada, a extensão da absorção foi estimada em 75%, já que 53% da dose foi excretada na urina durante 6 dias e aproximadamente 20% na bile.

A administração com alimentos resultou em uma maior exposição quando comparada à administração em jejum. Após a administração de uma dose oral única de 200 mg de espironolactona a quatro voluntários saudáveis, a AUC média (0-24 horas) da droga-mãe (\pm DP) aumentou de 288 ± 138 (com estômago vazio) para 493 ± 105 ng ml⁻¹ h (com alimentos) ($p < 0,001$).

- Estudos com hidroclorotiazida

Após a administração oral de hidroclorotiazida em dose única (25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg) a 12 voluntários saudáveis, a extensão da absorção variou de 50% a 63%, com picos de concentração plasmática ocorrendo após aproximadamente duas horas em todos os grupos de tratamento. A absorção da hidroclorotiazida administrada por via oral foi independente da dose. O início da ação da hidroclorotiazida é observado dentro de 1 hora e persiste por 6 a 12 horas.

A administração concomitante da hidroclorotiazida e de alimentos resultou em redução significativa dos níveis plasmáticos do medicamento, em comparação à administração da hidroclorotiazida em jejum. Oito voluntários saudáveis receberam um comprimido de 50 mg de hidroclorotiazida por via oral, com 250 mL de água (jejum), 20 mL de água (jejum) e com um café da manhã padrão (estado alimentado) com três doses únicas. Foram obtidos picos plasmáticos médios de 310 ng/mL e 291 ng/mL nos dois grupos de tratamento em jejum, em comparação ao nível de pico de 241 ng/mL observado no estado alimentado.

Distribuição

- Estudos com espironolactona

Aproximadamente 90% da espironolactona está ligada a proteínas, com base na diálise de equilíbrio.

- Estudos com hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida acumula-se nos eritrócitos por um mecanismo desconhecido, e aproximadamente 40% está ligada a proteínas plasmáticas. A relação da concentração de hidroclorotiazida entre os eritrócitos e o plasma é de 3,5:1. O volume de distribuição da hidroclorotiazida é de aproximadamente 3 L/kg a 4 L/kg.

Metabolismo

- Estudos com espironolactona

A espironolactona é metabolizada tanto nos rins como no fígado. Após desacetilação e S-metilação, a espironolactona é convertida a 7- α -tiometilespironolactona, um metabólito ativo contendo enxofre que é considerado o principal metabólito sérico da espironolactona. Aproximadamente 25% a 30% da espironolactona também é convertida a canrenona por detioacetilação (metabólito ativo que não contém enxofre).

- Estudos com hidroclorotiazida

Não existem evidências que sugiram que a hidroclorotiazida é degradada metabolicamente.

Excreção

- Estudos com espironolactona

Em um estudo farmacocinético em cinco voluntários saudáveis do sexo masculino que receberam 500 mg de espironolactona, 47% a 57% da dose foi excretada na urina em até seis dias, e a quantidade restante foi detectada nas fezes (recuperação total de 90%). Em outro estudo com cinco homens saudáveis, um única dose de 200 mg de espironolactona (com marcação radioativa) foi administrada e, em 5 dias, $31,6\% \pm 5,87\%$ da radioatividade foi excretada na urina e $22,7\% \pm 14,1\%$ nas fezes, principalmente na forma de metabólitos.

- Estudos com hidroclorotiazida

Após administração oral de quatro doses diferentes (12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg) de hidroclorotiazida a oito voluntários saudáveis, o clearance renal variou entre 319 mL/min e 345 mL/min. A hidroclorotiazida é excretada sem qualquer modificação na urina, onde aparece uma hora após ingestão da dose. Aproximadamente 50% a 70% do total foi recuperado na urina 24 horas após a administração oral de 25 mg a 65 mg de hidroclorotiazida.

Populações especiais

- Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Aldazida® em pacientes com insuficiência hepática.

- Insuficiência renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Aldazida® em pacientes com insuficiência renal.

- Idosos

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Aldazida® em pacientes idosos.

- Crianças

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Aldazida® em crianças.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

- espironolactona

Foi demonstrado um efeito tumorigênico da administração oral de espironolactona em estudos de administração dietética realizados em ratos *Sprague-Dawley*, com manifestação de seus efeitos proliferativos no fígado e nos órgãos endócrinos. Em um estudo com duração de 18 meses utilizando doses de cerca de 50, 150 e 500 mg/kg/dia, ocorreram aumentos estatisticamente significativos em adenomas benignos da tireoide e testículo e, em ratos machos, um aumento relacionado à dose nas alterações proliferativas no fígado (incluindo hepatocitomegalia e nódulos hiperplásicos). Em um estudo com duração de 24 meses, no qual foram administradas doses de cerca de 10, 30 e 100 mg/kg/dia de espironolactona a ratos da mesma linhagem, a gama de efeitos proliferativos incluiu aumentos significativos nas incidências de adenomas hepatocelulares e tumores testiculares de células intersticiais nos machos, e aumentos significativos nas incidências de carcinomas e adenomas de células foliculares da tireoide em ambos os sexos. Houve ainda um aumento estatisticamente significativo, porém não relacionado à dose, na incidência de pólipos benignos estromais endometriais nas fêmeas.

Observou-se leucemia mielocítica relacionada à dose (acima de 30 mg/kg/dia) em ratos que receberam doses diárias de canrenoato de potássio por 1 ano. O canrenoato de potássio é um composto químico semelhante à espironolactona e seu metabólito primário, canrenona, é também um dos principais metabólitos da espironolactona no homem. Em estudos com duração de 2 anos realizados em ratos, a administração oral de canrenoato de potássio foi associada à leucemia mielocítica e a tumores de mama, testículo, tireoide e fígado.

Nem a espironolactona nem o canrenoato de potássio produziram efeitos mutagênicos em testes usando bactérias ou fungos. Na ausência de ativação metabólica, nem a espironolactona nem o canrenoato de potássio foram considerados mutagênicos em testes *in vitro* com células de mamíferos. Na presença de ativação metabólica, a espironolactona não foi mutagênica em alguns testes com células de mamíferos *in vitro* e os resultados foram inconclusivos (mas ligeiramente positivos) para mutagenicidade em outros testes com células de mamíferos *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, relatou-se que o canrenoato de potássio apresentou resultados positivos para mutagenicidade em alguns testes com células de mamíferos *in vitro*; os resultados foram inconclusivos ou negativos em outros testes.

Em um estudo de reprodução de três ninhadas no qual ratas fêmeas receberam doses de 15 e 50 mg/kg/dia de espironolactona através da dieta, não ocorreram efeitos sobre a fertilidade e acasalamento, mas houve um pequeno aumento na incidência de filhotes natimortos com a dose de 50 mg/kg/dia. Quando injetada em ratas fêmeas (100 mg/kg/dia via intraperitoneal por 7 dias), verificou-se que a espironolactona aumentou a duração do ciclo estral, prolongando o diestro durante o tratamento e induzindo um diestro constante durante um período de observação de duas semanas após o tratamento. Estes efeitos foram associados ao retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e redução dos níveis circulantes de estrogênio, o que se pode esperar que leve ao comprometimento do acasalamento, da fertilidade e da fecundidade. A espironolactona (100 mg/kg/dia), administrada por via intraperitoneal a camundongos fêmeas durante um período de coabitação de 2 semanas com camundongos machos não tratados, reduziu o número de camundongos que conceberam após acasalamento (efeito que demonstrou ser causado pela inibição da ovulação) e reduziu o número de embriões implantados nos camundongos fêmeas que engravidaram (efeito que demonstrou ser causado pela inibição da implantação) e, na dose de 200 mg/kg, também aumentou o período de latência até o acasalamento.

Estudos sobre teratogenicidade com espironolactona foram realizados em coelhos e camundongos em doses de até 20 mg/kg/dia. Com base na área de superfície corporal, esta dose em camundongos é substancialmente inferior à dose máxima recomendada em seres humanos, e em coelhos está próxima à dose máxima recomendada em seres humanos. Não foram observados efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em camundongos, mas em coelhos, a dose de 20 mg/kg levou a um aumento da taxa de reabsorção e a um menor número de fetos vivos. Devido à sua atividade antiandrogênica e à necessidade de testosterona para morfogênese dos machos, a espironolactona pode potencialmente afetar a diferenciação sexual dos machos durante a embriogênese. Quando administrada a ratos na dose de 200 mg/kg/dia do 13º ao 21º dia de gestação (embriogênese tardia e desenvolvimento fetal), observou-se feminização de fetos do sexo masculino. Conceptos expostos a doses de 50 a 100 mg/kg/dia de espironolactona no final da gestação apresentaram alterações do trato reprodutor incluindo reduções dose-dependentes do peso da próstata ventral e da vesícula seminal nos machos, aumento do peso do útero e dos ovários nas fêmeas, e outros indicadores de disfunção endócrina, os quais persistiram na idade adulta. A espironolactona apresenta efeitos endócrinos conhecidos em animais, incluindo efeitos progestagênicos e antiandrogênicos.

- hidroclorotiazida

Estudos abertos com administração em indivíduos alimentados durante dois anos, conduzidos em camundongos e ratos, não revelaram evidências de um potencial carcinogênico da hidroclorotiazida em camundongos fêmeas (em doses de até 600 mg/kg/dia, aproximadamente) ou em ratos machos ou fêmeas (em doses de até aproximadamente 100 mg/kg/dia). Houve, entretanto, evidências duvidosas de hepatocarcinogenicidade em camundongos machos.

A hidroclorotiazida não foi genotóxica em ensaios *in vitro* usando as cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538 da *Salmonella typhimurium* (ensaio de Ames) e no teste CHO (com células do ovário de hamster chinês – *Chinese hamster ovary*) para detecção de aberrações cromossômicas, ou nos ensaios *in vivo* usando cromossomos de células germinativas de camundongos, cromossomos de células da medula óssea de hamster chinês e gene letal recessivo ligado ao X das *Drosophilas*. Resultados positivos foram obtidos apenas nos ensaios *in vitro* de mutagenicidade em células de linfoma de camundongos e no ensaio de clastogenicidade de troca de cromátides irmãs em células CHO, usando concentrações de hidroclorotiazida variando de 43 µg/mL a 1.300 µg/mL, e no ensaio de não disjunção em *Aspergillus nidulans* em concentração não especificada.

A hidroclorotiazida não apresentou efeitos adversos sobre a fertilidade de camundongos e ratos de ambos os sexos em estudos nos quais estas espécies foram expostas, através da dieta, a doses de até 100 mg/kg e 4 mg/kg, respectivamente, antes do acasalamento e durante toda a gestação.

Estudos nos quais a hidroclorotiazida foi administrada oralmente a fêmeas grávidas de camundongos e ratos, durante seus respectivos períodos de organogênese principal, nas doses respectivas de até 3.000 mg/kg e 1.000 mg/kg, não forneceram evidências de danos aos fetos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Aldazida® é contraindicada a pacientes com insuficiência renal aguda, significativa disfunção renal, anúria, doença de Addison, hipercalcemia significativa, hiperpotassemia, além da hipersensibilidade à espironolactona, aos diuréticos tiazídicos e/ou a outros fármacos derivados da sulfonamida ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular ou outras drogas ou condições conhecidas que causam hiperpotassemia, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar à hiperpotassemia severa.

É aconselhável realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos tendo em vista a possibilidade de hipo ou hiperpotassemia, alcalose hipoclorêmica, hiponatremia e uma possível elevação transitória da ureia sérica, especialmente em pacientes idosos e/ou com prejuízo preexistente da função hepática ou renal, nos quais a relação risco-benefício deve ser sempre considerada. Cuidados devem ser tomados no tratamento de pacientes

com insuficiência hepática aguda ou grave, especialmente pacientes com volume plasmático efetivo baixo. Pode haver também um aumento potencial de risco em precipitar o coma hepático em tais pacientes.

Monitorar os níveis de potássio sérico durante o uso concomitante com outros medicamentos conhecidos por aumentar o risco de hipopotassemia induzida por diuréticos tiazídico.

Relatou-se acidose metabólica hiperclorêmica reversível, geralmente associada com hiperpotassemia em alguns pacientes com cirrose hepática descompensada, mesmo com função renal normal. Deve-se ter cuidado no tratamento de pacientes com comprometimento hepático agudo ou grave, uma vez que a terapia vigorosa com diuréticos pode precipitar encefalopatia hepática.

Pode ocorrer hiponatremia, especialmente quando Aldazida® for combinada com outros diuréticos.

As tiazidas podem aumentar a concentração do ácido úrico no sangue. Um ajuste da dosagem nas medicações antigota pode ser necessário.

Ficou demonstrado que a espironolactona aumenta a meia-vida plasmática da digoxina. Este fato pode resultar na elevação dos níveis de digoxina sérica, com a conseqüente toxicidade digitálica. A espironolactona pode interferir na dosagem da concentração plasmática de digoxina.

A hiperpotassemia também tem sido associada com o uso de indometacina. Pode-se desenvolver hipopotassemia como resultado de uma diurese profunda, especialmente quando a Aldazida® é usada concomitantemente com diuréticos de alça, glicocorticoides, ou ACTH.

A hipopotassemia pode agravar os efeitos da terapia com digitálicos. A depleção de potássio pode induzir a sinais de intoxicação por digitálicos com níveis de doses previamente toleradas.

As tiazidas podem aumentar as concentrações da glicose sanguínea em pacientes diabéticos e pré-diabéticos. Podem ser necessários ajustes nas dosagens de insulina ou de medicação hipoglicêmica nesses pacientes.

A elevação dos níveis de colesterol e triglicérides pode estar associada ao uso da hidroclorotiazida.

- **Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado**

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em miopia aguda transitória e glaucoma de ângulo fechado agudo. Os sintomas incluem redução da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem após algumas horas ou semanas do início da administração do medicamento. Glaucoma de ângulo fechado agudo não tratado pode levar à perda de visão permanente. O principal tratamento é interromper a hidroclorotiazida o mais rápido possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos rápidos devem ser considerados se a pressão intraocular permanecer fora de controle. Os fatores de risco para desenvolver o glaucoma de ângulo fechado agudo podem incluir histórico de alergia a sulfonamida ou penicilina.

- **Câncer de pele não melanoma**

Um risco aumentado de câncer de pele não melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)] com aumento da dose cumulativa de exposição a hidroclorotiazida foi observado em estudos epidemiológicos. Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida poderiam atuar como um possível mecanismo para os CPNM.

Os pacientes em tratamento com espironolactona/ hidroclorotiazida devem ser monitorados quanto ao CCE e CBC, especialmente aqueles com história de câncer de pele e/ou fatores de risco (vide item 9. Reações Adversas).

Fertilidade

- **espironolactona**

A espironolactona administrada em camundongos fêmeas reduziu a fertilidade.

- **tiazidas**

A hidroclorotiazida administrada em camundongos e ratos não afetou a fertilidade.

Uso na Gravidez

- espirolactona

A espirolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelhos que receberam espirolactona 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 espirolactona, no entanto, houve relato de redução da prolactina no plasma 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 na prole adulta. Feminização da genitália externa em fetos masculinos foi relatada em outro estudo em ratos.

Aldazida® 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.

Não há estudos em gestantes.

- tiazidas

A hidroclorotiazida não causou toxicidade reprodutiva quando administrada a camundongos fêmeas ou ratas prenhas. As tiazidas atravessam a barreira placentária, podem diminuir a perfusão placentária, aumentar a inércia uterina e inibir o trabalho de parto.

A experiência com tiazidas durante a gravidez é limitada, especialmente durante o primeiro trimestre. De acordo com o mecanismo farmacológico de ação das tiazidas, o seu uso durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão placentária e pode causar efeitos em fetos e neonatos, como icterícia, distúrbios no equilíbrio de eletrólitos e trombocitopenia.

As tiazidas não devem ser usadas para edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de redução do volume plasmático e hipoperfusão placentária.

As tiazidas não devem ser usadas no tratamento de hipertensão essencial em gestantes, exceto em situações raras, nas quais nenhum outro tratamento possa ser usado.

Aldazida® deve ser utilizada durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Uso durante a Lactação

- espirolactona

A canrenona, um metabólito principal (e ativo) da espirolactona, aparece no leite materno.

- tiazidas

As tiazidas são excretadas no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas administradas em doses altas podem causar diurese intensa, o que pode inibir a produção láctea. O uso de Aldazida® durante a amamentação não é recomendado. Se Aldazida® for usada durante a amamentação as doses deverão ser mantidas o mais baixo possível.

Efeitos na habilidade 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.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de espirolactona com outras drogas conhecidas por causar hiperpotassemia podem resultar em hiperpotassemia grave.

Foi relatada hiperpotassemia grave em pacientes que fazem uso de diuréticos poupadores de potássio, incluindo espironolactona e inibidores da ECA (vide item 5. Advertências e Precauções). A Aldazida® potencializa o efeito de outros diuréticos e agentes anti-hipertensivos quando administrados concomitantemente. Pode ser necessária a redução da dose desses fármacos quando a Aldazida® é acrescida ao regime de tratamento.

A espironolactona e a hidroclorotiazida podem reduzir a capacidade de resposta vascular à norepinefrina. Portanto, deve-se ter cuidado na sua administração a pacientes sujeitos a anestesia enquanto tratados com Aldazida®.

A colestiramina e colestipol reduzem a absorção da hidroclorotiazida e podem reduzir seus efeitos diuréticos.

Agentes diuréticos tiazídicos reduzem o clearance renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade. Pode ser necessário um ajuste na dose de lítio.

A hidroclorotiazida pode aumentar a responsividade aos relaxantes de músculos esqueléticos (exemplo: tubocurarina).

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides tais como ácido acetilsalicílico (AAS), indometacina e ácido mefenâmico podem atenuar a eficácia natriurética de diuréticos pela inibição da síntese intrarrenal das prostaglandinas e atenuam o efeito diurético da espironolactona.

A espironolactona aumenta o metabolismo da antipirina.

- digoxina

A espironolactona demonstrou aumentar a meia-vida da digoxina.

A espironolactona pode interferir nos testes de concentração de digoxina no plasma.

Desequilíbrios eletrolíticos induzidos por tiazida, isto é, hipopotassemia e hipomagnesemia, aumentam o risco de toxicidade da digoxina, o que pode levar a eventos fatais de arritmia (vide item 5. Advertências e Precauções).

Acidose metabólica hiperclorêmica foi relatada em pacientes que receberam espironolactona concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

A coadministração de espironolactona com carbenoxolona pode resultar em diminuição da eficácia destes dois agentes.

- drogas antidiabéticas (agentes hipoglicemiantes orais e insulina)

Ajustes de dose de medicamentos antidiabéticos podem ser necessários com tiazidas.

Hiperglicemia induzida por tiazida pode comprometer o controle do açúcar no sangue. A depleção do potássio sérico aumenta a intolerância à glicose. Monitorar o controle glicêmico, suplementar com potássio, se necessário, para manter os níveis adequados de potássio sérico e ajustar os medicamentos para diabetes conforme necessário (vide item 5. Advertências e Precauções).

- corticosteroides, hormônio adrenocorticotrófico

Depleção eletrolítica intensificada, particularmente hipopotassemia com tiazidas.

- medicações antigota (alopurinol, uricosúricos, e inibidores da xantina oxidase)

A hiperuricemia induzida por tiazida pode comprometer o controle da gota pelo alopurinol e probenecida (vide item 5. Advertências e precauções). A coadministração de hidroclorotiazida e alopurinol pode aumentar a incidência de reações por hipersensibilidade ao alopurinol.

Como a carbenoxolona pode causar retenção de sódio e provocar uma diminuição da eficácia da Aldazida®, o uso concomitante desses dois agentes deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Aldazida® deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade e pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido branco, biconvexo, liso de um lado e sulcado do outro, com a gravação 50 acima e abaixo do sulco.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos deverão ser administrados juntamente com as refeições.

Uso em Adultos

• Hipertensão Essencial

A administração usual de 25/25 mg/dia a 100/100 mg/dia (½ a 2 comprimidos diários) será adequada para a maioria dos pacientes desde que o tratamento seja mantido por duas semanas ou mais. A dose dos outros medicamentos anti-hipertensivos associados deve, em primeiro lugar, ser reduzida pelo menos em 50% quando Aldazida® é adicionada ao esquema terapêutico e, então, reajustada conforme a necessidade individual. Se desejado, a dose diária poderá ser administrada em uma só tomada ou dividida em 2 doses, no mínimo por 2 semanas. A dose deverá ser ajustada para cada caso.

• Insuficiência Cardíaca Congestiva e Outras Condições Associadas a Edema

A administração da terapia inicial em adultos de 100/100 mg/dia (2 comprimidos diários) de Aldazida® em doses fracionadas será adequada à maioria dos pacientes, desde que o tratamento seja mantido por pelo menos 2 semanas ou mais; todavia, a dose terapêutica pode variar entre meio até quatro comprimidos diários. Se desejado, a dose diária poderá ser administrada em uma só tomada. A manutenção da dose diária deve ser realizada individualmente.

Uso em Crianças

Para edema em crianças, a dose diária de manutenção de Aldazida® deve ser aquela que forneça 1,5 mg a 3,0 mg de espirolactona por quilo de peso. A dose deverá ser determinada com base na resposta e tolerabilidade.

Uso em Idosos

Aos pacientes idosos aplicam-se todas as recomendações acima descritas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados em associação com terapia com espirolactona e espirolactona/hidroclorotiazida:

Reações adversas por categoria de frequência de Sistema de Classe de Órgãos e CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica e dentro de cada Sistema de Classe de Órgãos e categoria de frequência.

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Neoplasia benigna, maligna e indefinida (incluindo cistos e pólipos)	--	--	Neoplasia mamária benigna (masculino)	--	--	Carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito Raro $< 1/10.000$	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	--	--	--	--	--	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imune	--	--	--	--	--	Reação anafilactoide
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperpotassemia	--	Desequilíbrio eletrolítico	--	--	--
Distúrbios psiquiátricos	--	Estado de confusão mental	--	--	--	Distúrbio na libido
Distúrbios do sistema nervoso	--	Tontura, dor de cabeça	Parestesia	--	--	--
Distúrbios oculares	--	--	--	--	--	Glaucoma de ângulo fechado, miopia aguda
Distúrbios gastrointestinais	--	Diarreia, vômito, náusea, dor abdominal	Pancreatite	--	--	Distúrbio gastrointestinal
Distúrbios hepatobiliares	--	--	Icterícia colestática, função hepática anormal	--	--	--
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	--	Prurido, rash	Reação de fotossensibilidade, dermatite, urticária	--	--	Necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), alopecia, hipertricose
Distúrbios musculoesquelético e tecidos conjuntivos	--	Espasmos musculares	--	--	--	Lúpus eritematoso sistêmico
Distúrbios renal e urinário	--	Insuficiência renal aguda	--	--	--	--
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário	--	Ginecomastia, dor nas mamas (masculino) ^a	Distúrbios menstruais, dor nas mamas (feminino) ^b	--	--	Aumento da mama, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condição no local de administração	--	Febre, astenia, mal-estar	--	--	--	--

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
-----------------------------	-----------------------	---------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------	--

Abreviações: CIOMS = Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas; F = feminino; LLT = termo do nível mais baixo; M = masculino; TP = termo preferido; WHO-ART = Terminologia de Reações Adversas a Medicamentos da Organização Mundial da Saúde.

^a O termo dor mamária é mapeado a partir do CDS e a frequência é derivada do termo dor mamária (M) da WHO-ART, no entanto, a dor mamária no homem é o LLT.

^b A dor mamária é o TP do CDS, e a frequência é derivada do termo dor mamária (F) da WHO-ART.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose aguda poderá manifestar-se por vômito, náusea, tontura, confusão mental, erupção cutânea eritematosa ou maculopapular, sonolência ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrio eletrolítico e desidratação. Caso os digitálicos tenham sido administrados, a hipopotassemia pode acentuar arritmias cardíacas.

Tratamento

Não existem antídotos específicos. Deve-se descontinuar o uso de Aldazida® restringindo-se a ingestão de potássio (inclusive pela dieta).

O tratamento da superdose deve ser sintomático e direcionado à reposição de líquidos e eletrólitos.

No caso de ingestão acidental, instituir as medidas assistenciais necessárias.

Se houver desequilíbrio eletrolítico ou depleção de fluidos, tratar adequadamente.

Podem-se administrar diuréticos excretadores de potássio e resinas de troca iônica, repetindo conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0427

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 - São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32.501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/01/2019.

ADZCOM_12

S@C
08000-160625

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®

