

**Aldazida<sup>®</sup>**

**Laboratórios Pfizer Ltda.**

**Comprimidos**

**50 mg + 50 mg**



**Aldazida®**  
**espironolactona e hidroclorotiazida**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Aldazida®

**Nome genérico:** espironolactona e hidroclorotiazida

**APRESENTAÇÕES**

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 outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas 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 bibliográficas

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. Os efeitos resultam em aumento da excreção de água e sódio, enquanto a espironolactona compensa a perda de potássio e magnésio causada pela hidroclorotiazida e mantém o balanço eletrolítico.

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 e 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  $288 \pm 138$  (com estômago vazio) para  $493 \pm 105$  ng·mL<sup>-1</sup>·h (com alimentos) ( $p < 0,001$ ).

Os principais metabólitos ativos são a canrenona e 7- $\alpha$ -espironolactona, que alcançam níveis de pico entre 2 a 4 horas após administração oral única. A concentração plasmática de canrenona diminui em duas fases diferentes, sendo mais rápida nas primeiras 12 horas e mais lenta entre 12 e 96 horas.

A espironolactona apresenta um início de ação diurética gradual, alcançando seu efeito máximo no terceiro dia de tratamento. Após sua utilização, a diurese é mantida por 2 a 3 dias.

*Estudos com hidroclorotiazida:*

Após a administração 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) durante três dias. 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. Mais de 90% da canrenona liga-se a proteínas plasmáticas.

*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 e 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- $\alpha$ -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. Não foram vistos tumores nos macacos que receberam 20 a 250 mg/kg/dia durante 52 semanas. O significado desses achados em relação ao uso clínico é desconhecido. No entanto, parece que os efeitos nos ratos



são secundários à indução das enzimas metabolizadoras hepáticas P-450 nessa espécie. Está demonstrado que as vias de eliminação da espironolactona e seus metabólitos nos ratos são diferentes das do homem.

Observou-se leucemia mielocítica relacionada a 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 em seres humanos. 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. Não foi observado aumento de leucemia nos estudos de toxicidade crônica com a espironolactona em doses de até 500 mg/kg/dia, em ratos.

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 contínuo de acasalamento no qual ratas fêmeas receberam doses de 15 e 500 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 500 mg/kg/dia. Quando injetada em ratas fêmeas (100 mg/kg/dia IP 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 a 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, estando próxima à mesma em coelhos. 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 dos 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 com administração pela dieta 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 tem demonstrado ser hepatotóxica (degeneração densa, depleção glicogênica, inflamação periportal) em ratos. Entretanto, em quatro meses de estudo em ratos e cachorros com uma combinação de



espironolactona e hidroclorotiazida de 3:1 com dosagens superiores a 160 mg/kg/dia não foi notada nenhuma toxicidade significativa.

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 no ensaio de mutagenicidade em células de linfoma de camundongos e no ensaio de clastogenicidade de troca de cromátides irmãs em células CHO *in vitro*, 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, diminuição significativa da função 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 consequente toxicidade digital. Pode ser necessário reduzir as doses de digitalização e de manutenção digital, quando se associa a espironolactona. Além disso, o paciente deve ser cuidadosamente acompanhado para que se evite tanto a subdigitalização, quanto a intoxicação digital. A espironolactona pode interferir na dosagem da concentração plasmática de digoxina (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A hipopotassemia 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.

## **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**

### espironolactona

espironolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelhos que receberam espironolactona 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 espironolactona, 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.

A espironolactona e seus metabólitos podem atravessar a barreira placentária.





#### 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, onde 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**

##### espironolactona

A canrenona, um metabólito principal (e ativo) da espironolactona, 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 mais baixas 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 espironolactona 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 local ou geral 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

Na literatura médica aparecem vários relatos sobre uma possível interferência da espironolactona ou seus metabólitos nos radioimunoensaios de digoxina. O alcance e o significado clínico potencial destes fatos não foram completamente determinados.

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 hipercalêmica 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 conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 36 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 de 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 diária de 2 comprimidos de Aldazida® em doses fracionadas será adequada à maioria dos pacientes, desde que o tratamento seja mantido por 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 dose diária deve ser ajustada para cada caso.

### 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 espironolactona 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 experiências pós-comercialização tanto da espironolactona quanto da associação espironolactona/hidroclorotiazida, com frequência  $\geq 1\%$ :

Neoplasia benigna, maligna e indefinida (incluindo cistos e pólipos): neoplasia mamária benigna.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose.

Distúrbios do sistema imune: reação anafilactoide.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: desequilíbrio eletrolítico, hiperpotassemia.

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão e distúrbio na libido.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, dor de cabeça, parestesia.

Distúrbios gastrointestinais: vômitos, náuseas, distúrbios gastrointestinais incluindo cólica, diarreia, dor abdominal, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares: Função hepática anormal, icterícia colestática.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupções cutâneas eritematosas ou maculopapulares, *rash* cutâneo, dermatite, reação de fotossensibilidade, prurido, hipertricose, alopecia, urticária.

Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conectivo e dos ossos: espasmos musculares, lúpus eritematoso sistêmico.



Distúrbios renais e urinários: falência renal aguda.

Distúrbios oculares: miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado agudo (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário: distúrbios menstruais, ginecomastia, aumento da mama, dor na mama, disfunção erétil.

Distúrbios gerais: astenia, febre, mal-estar.

Pode-se desenvolver ginecomastia em associação com o uso de espironolactona. O desenvolvimento da ginecomastia parece estar relacionado tanto à posologia quanto à duração da terapêutica e é normalmente reversível com a descontinuação do tratamento com espironolactona. Em raras ocasiões, pode persistir algum aumento das mamas.

Existem relatos de que os derivados sulfonamídicos, incluindo os tiazídicos, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistêmico.

As reações adversas são geralmente reversíveis após a descontinuação do tratamento com Aldazida®.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A superdosagem 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 superdosagem 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.

A hiperpotassemia poderá 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.

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 - 1.0216.0170

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Registrado e Fabricado por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ADZCOM\_06





# HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/jul/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/jul/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• APRESNTAÇÕES</li> <li>• COMPOSIÇÃO</li> <li>• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>• CONTRAINDICAÇÕES</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>• SUPERDOSE</li> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP e VPS	50 MG + 50 MG COM CT 2 BL AL PLAS INC X 15