



4801/14032017
4802/14032017

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSPRA[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
INSPRA[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
(EPLERENONA)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

INSPRA[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: Eplerenona

Comprimidos para administración oral que contienen 25 mg o 50 mg de eplerenona.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

La eplerenona está indicada para el tratamiento de la hipertensión. En estos pacientes, la eplerenona se puede usar sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia cardíaca- Post Infarto al Miocardio (IM)

La eplerenona está indicada, además de la terapia estándar, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [LVEF] $\leq 40\%$) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca después de un infarto al miocardio reciente.^{14,42}

Insuficiencia cardíaca New York Heart Disease Association (NYHA) Clase II (crónica)

La eplerenona está indicada, además de la terapia óptima estándar, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica) y disfunción sistólica ventricular izquierda (LVEF $\leq 35\%$)⁴⁹ (ver la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

4.2 Posología y método de administración

Para el ajuste individual de la dosis, están disponibles las concentraciones de 25 mg y 50 mg. El régimen de dosis máxima es de 50 mg al día para insuficiencia cardíaca y 100 mg al día para hipertensión.⁴⁹

Hipertensión¹⁻¹²



4801/14032017

4802/14032017

La eplerenona se puede tomar sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos. La dosis inicial recomendada de eplerenona es de 50 mg administrados una vez al día. Si la presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis de eplerenona se puede incrementar a 100 mg al día.

Insuficiencia cardíaca - Post IM¹⁴

La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día. El tratamiento se debe iniciar con 25 mg una vez al día y ajustarse en un paso a la dosis objetivo de 50 mg una vez al día, preferiblemente en un lapso de 4 semanas, teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico^{41,42} (ver la Tabla 1). Después de empezar, se debe ajustar la dosis en base al nivel de potasio sérico como se muestra en la Tabla 1.

Insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica)⁴⁹

Para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica NYHA Clase II, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día y ajustarse para la dosis objetivo de 50 mg una vez al día, preferiblemente en un lapso de 4 semanas; teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico (ver la Tabla 1 y la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Tabla 1. Tabla de ajuste de dosis en insuficiencia cardíaca - Post IM

Potasio sérico (mmol/L o mEq/L)	Acción	Ajuste de la dosis
< 5,0	Aumentar	25 mg EOD a 25 mg OD 25 mg OD a 50 mg OD
5,0 – 5,4	Mantener	Ningún ajuste de dosis
5,5 – 5,9	Disminuir	50 mg OD a 25 mg OD 25 mg OD a 25 mg EOD 25 mg EOD a suspensión
≥ 6,0	Suspender	N/A

EOD (Cada día de por medio), OD (Una vez al día)

Después de la suspensión de eplerenona debido a los niveles de potasio sérico de $\geq 6,0$ mmol/L (o $\geq 6,0$ mEq/L), se puede volver a administrar eplerenona a una dosis de 25 mg cada dos días cuando los niveles de potasio hayan caído por debajo de 5,0 mmol/L (o 5,0 mEq/L).

Consideraciones generales

Potasio: El potasio sérico debe ser medido antes de iniciarse la terapia con eplerenona, dentro de la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de la dosis. Después de eso se debe evaluar el potasio sérico periódicamente.^{41,42}

Alimentos: La eplerenona se puede administrar con o sin alimentos.^{16,36}

Administración concomitante con medicamentos inhibidores de CYP3A4: Los pacientes que reciben inhibidores leves a moderados del CYP3A4, como eritromicina, saquinavir, verapamilo y fluconazol deben recibir una dosis de 25 mg una vez al día^{26-29,50} (ver la sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).



4801/14032017

4802/14032017

Poblaciones especiales y consideraciones especiales para la dosificación

Uso en deterioro hepático

Deterioro hepático leve a moderado: No es necesario ajustar la dosis inicial¹⁸ (ver las secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Uso en deterioro renal⁴⁹

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con deterioro renal leve. Las tasas de hipercalemia aumentan con el deterioro de la función renal. Se recomienda el control periódico del potasio sérico con ajuste de las dosis de acuerdo con la Tabla 1 (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica) y con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-60 mL/min) deben comenzar con una dosis de 25 mg cada día de por medio, y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el nivel de potasio (ver Tabla 1). Se recomienda el control periódico del potasio sérico (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

En pacientes con insuficiencia cardíaca post-IM, no hay experiencia con CrCl <50 mL/min. El uso de eplerenona en estos pacientes debe hacerse con precaución. Las dosis superiores a 25 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes con CrCl <50 mL/min.

El uso en los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) está contraindicado (ver sección **4.3 Contraindicaciones**). La eplerenona no es dializable.

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada a grave o con diabetes Tipo 2 con microalbuminuria (ver las secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Uso en ancianos

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada^{35,42} (ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Uso en niños

La eplerenona no se ha estudiado en pacientes hipertensos de menos de 4 años de edad debido a que el estudio en pacientes pediátricos mayores no demostró eficacia.⁴⁴ Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones **5.1 Propiedades farmacodinámicas** y **5.2 Propiedades farmacocinéticas**.

La seguridad y eficacia de la eplerenona no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca.

4.3 Contraindicaciones

La eplerenona está contraindicada en todos los pacientes con:

- Hipersensibilidad a la eplerenona o a cualquier componente de este medicamento.⁴²



4801/14032017

4802/14032017

- Hipercalemia significativa clínicamente o con condiciones asociadas con la hipercalemia.¹⁵
- Nivel de potasio sérico >5,0 mmol/L (mEq/L) antes de iniciar la terapia.⁴²
- Deterioro renal moderado a severo (depuración de creatinina <50 mL/min)⁴² en insuficiencia cardíaca post IM, (Estudio sobre la eficacia y supervivencia con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio [EPHESUS]) o depuración de creatinina <30mL/min en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica), (Eplerenona en el estudio de hospitalizaciones y supervivencia de pacientes leves con insuficiencia cardíaca [EMPHASIS-HF]).⁴⁹
- Deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C).⁴²
- Uso concomitante con diuréticos reductores de potasio o con inhibidores potentes del CYP450 3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir^{26,42} (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La eplerenona también está contraindicada en pacientes con HIPERTENSIÓN y lo siguiente:

- Diabetes tipo 2 con microalbuminuria.^{16,17}
- Creatinina sérica > 132 µmol/L en hombres o > 115 µmol/L en mujeres.
- Uso concomitante con suplementos de potasio.⁵⁰
- Insuficiencia renal moderada a severa (eGFR < 50 mL/min/1,73 m²)

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Hipercalemia

La eplerenona está asociada con un mayor riesgo de hipercalemia. Este riesgo se puede minimizar mediante la selección de pacientes, evitando ciertos tratamientos concomitantes, y mediante el control. Por lo general, la eplerenona no debe ser administrada a pacientes que estén recibiendo suplementos de potasio²⁴ (ver la sección **4.3 Contraindicaciones**). Los niveles de potasio deben ser monitoreados regularmente en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la microalbuminuria diabética^{16,17} (ver más adelante). La reducción de la dosis de eplerenona ha demostrado que disminuye los niveles de potasio sérico^{14,17,41}. (Ver la sección **4.2 Posología y método de administración**).

El riesgo de hipercalemia puede aumentar cuando la eplerenona se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y/o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA).⁴⁹

Funcionamiento hepático deteriorado

Debido a un aumento de la exposición sistémica a eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, un monitoreo frecuente y regular del potasio sérico se recomienda en estos pacientes, especialmente cuando son ancianos.⁵⁰ El uso de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) no ha sido evaluada¹⁸ y está contraindicado⁴¹ (ver también las secciones **4.2 Posología y método de administración** y **4.3 Contraindicaciones**).



4801/14032017
4802/14032017

Insuficiencia renal

Ver **hipercalcemia**, citada más arriba, y también la sección **4.3 Contraindicaciones**.

Ancianos

Debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad, el riesgo de hipercalcemia aumenta en pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control periódico del potasio sérico.⁴¹

Inductores del CYP 3A4

No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP 3A4⁴¹ (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Información para los pacientes

A los pacientes tratados con eplerenona se les debe informar que no deben usar suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ni medicamentos contraindicados sin consultar con el profesional de la salud.⁴¹

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos reductores de potasio: La eplerenona no debe ser administrada a pacientes que estén tomando otros diuréticos reductores de potasio⁴² (ver secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso - Hipercalcemia**).

Inhibidores de la ECA, BRA: El riesgo de hipercalcemia puede aumentar cuando la eplerenona se administra en combinación con un inhibidor de la ECA y/o un BRA. Se recomienda un control estricto del potasio sérico y de la función renal, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, por ejemplo, personas de edad avanzada.⁴²

Digoxina: No se han encontrado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármacos con la digoxina. Aunque se observó un aumento estadísticamente significativo del 16% en el ABC₀₋₂₄ con digoxina 200 mcg y con 100 mg de eplerenona una vez al día en un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, este aumento no fue acompañado por evidencia clínica de toxicidad por la digoxina.⁴⁶

Warfarina: No se han encontrado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármacos con la warfarina.^{16,42}

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): Los estudios de interacciones medicamentosas de la eplerenona no han sido realizados con AINEs. Los AINEs administrados con antihipertensivos reductores de potasio han demostrado causar hipercalcemia en pacientes con función renal deteriorada.³³

Litio: No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa de eplerenona con litio. Se ha reportado toxicidad del litio en pacientes tratados con litio concomitantemente con diuréticos e inhibidores de la ECA.

Los estudios in vitro indican que la eplerenona no es un inhibidor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4.^{30,31,50} La eplerenona no es un sustrato o un inhibidor de la P-glicoproteína.³²



4801/14032017

4802/14032017

Sustratos de CYP3A4: Los resultados de los estudios farmacocinéticos con sustratos de prueba CYP3A4, como el midazolam y la cisaprida, no mostraron interacciones farmacocinéticas significativas cuando estos medicamentos se administraron conjuntamente con eplerenona.⁴²

Inhibidores de CYP3A4:

Inhibidores potentes de CYP3A4: Pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas significativas cuando la eplerenona se co-administra con fármacos que inhiben la enzima CYP3A4. Un potente inhibidor de CYP3A4 (el ketoconazol de 200 mg dos veces al día) provocó un aumento del 441% en el ABC de la eplerenona²⁶ (ver las sección **4.3 Contraindicaciones**). El uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir está contraindicado (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Inhibidores del CYP3A4 leves a moderados: La administración conjunta con eritromicina,²⁷ saquinavir,²⁸ verapamilo²⁹ o fluconazol²⁶ ha dado lugar a interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos en el ABC que van desde el 98% al 187%. La dosificación de eplerenona no debe por lo tanto exceder de 25 mg diarios cuando se administran inhibidores de CYP3A4 leves a moderados conjuntamente con eplerenona^{42,50} (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Inductores del CYP3A4: La administración conjunta de la hierba de San Juan (un potente inductor del CYP3A4) con eplerenona causó una disminución del 30% en el ABC de la eplerenona. Un descenso más pronunciado en el ABC de la eplerenona puede ocurrir con inductores del CYP3A4 más potentes y no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 con eplerenona⁴² (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad/embarazo: La eplerenona no ha sido estudiada en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos adversos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto y el desarrollo postnatal (ver sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad**). Se debe tener precaución al recetar eplerenona a las mujeres embarazadas.

Lactancia: Se desconoce si la eplerenona se excreta en la leche materna después de la administración oral. Sin embargo, los datos preclínicos muestran que la eplerenona y/o los metabolitos están presentes en la leche materna de rata²² y que los cachorros de rata expuestos por esta vía se desarrollaron normalmente.²³ Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial desconocido de efectos adversos en el lactante, se debe tomar una decisión en relación con discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Se ha informado la ocurrencia de mareos y síncope en algunos pacientes. Se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que la respuesta al tratamiento inicial haya sido determinada.⁴⁹

4.8 Reacciones adversas

Hipertensión²⁴

Los siguientes eventos adversos son aquellos en los que se sospecha tienen relación con el tratamiento y son las ramas de la monoterapia de cuatro estudios clínicos controlados por placebo en pacientes con hipertensión que fueron tratados con 25 a 400 mg de eplerenona. A continuación se proporcionan los eventos con incidencia mayor al 1% y mayores que el placebo.^{1-3,8}

Nota: No se incluyen los eventos adversos que son demasiado generales para ser informativos o que son muy comunes en la población tratada.²⁵

Sistema de clasificación de órganos	Común ≥1/100 a <1/10
Infecciones e infestaciones	enfermedad tipo influenza
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, diarrea
Trastornos hepato biliares	gamma glutamil transferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada
Trastornos renales y urinarios	albuminuria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	fatiga

Insuficiencia cardíaca post IM e insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica)^{14,42,48,49}

En dos estudios (Estudio sobre la eficacia y supervivencia con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio [EPHESUS] y Eplerenona en el estudio de hospitalizaciones y supervivencia de pacientes leves con insuficiencia cardíaca [EMPHASIS-HF]), la incidencia global de eventos adversos y la tasa de interrupción debido a eventos adversos reportados con eplerenona fue similar a la del placebo.

El efecto adverso más frecuente reportado en los estudios EPHESUS y EMPHASIS-HF fue la hipercalcemia con una tasa de incidencia del 3,4% y del 8,7% para eplerenona, respectivamente.

Los eventos adversos reportados a continuación son los que tienen relación sospechosa con el tratamiento. Los efectos adversos se listan por sistema corporal y frecuencia absoluta.

Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM)

Sistema de clasificación de órganos	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a ≤ 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM)

Sistema de clasificación de órganos	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a ≤ 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	infección	faringitis	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		eosinofilia	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, deshidratación	hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos		insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Síncope, mareos	dolor de cabeza, hipoestesia	
Trastornos cardíacos	infarto al miocardio	insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular	
Trastornos vasculares	hipotensión	hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, estreñimiento	flatulencia, vómitos	
Trastornos hepatobiliares		colecistitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito	hiperhidrosis	angioedema*, erupción cutánea*
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	espasmos musculares, dolor musculoesquelético	dolor de espalda	
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		astenia, malestar	
Investigaciones	aumento de urea en sangre	creatinina elevada en sangre, receptor del factor de crecimiento epidérmico disminuido, glucosa en sangre aumentada	

*RAM identificada en forma posterior a la comercialización

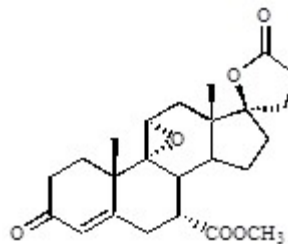
4.9 Sobredosis

No se han reportado casos de eventos adversos asociados con la sobredosis de eplerenona en seres humanos. La manifestación más probable de sobredosis en humanos sería la hipotensión y/o la hipercalemia, por consiguiente los pacientes deben recibir tratamiento sintomático y medidas de apoyo, según se requiera. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis. La eplerenona se ha demostrado que se une ampliamente al carbón.³⁴

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La eplerenona se describe químicamente como ácido pregn-4-eno-7,21-dicarboxílico, 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, γ -lactona, éster metílico, (7 α , 11 α , 17 α)-. Su fórmula empírica es C₂₄H₃₀O₆ y que tiene un peso molecular de 414,50. La fórmula estructural de la eplerenona se representa a continuación:⁴¹



Eplerenona

Mecanismo de la eplerenona⁴²

La eplerenona tiene selectividad relativa en la unión a receptores mineralocorticoides humanos recombinantes en comparación con su unión a receptores glucocorticoides humanos recombinantes, de la progesterona y de los andrógenos. La eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que está involucrado en la regulación de la presión arterial y en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Se ha demostrado que la eplerenona produce un aumento sostenido de la renina en plasma y de la aldosterona sérica, consistentes con la inhibición de la retroalimentación reguladora negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. El aumento resultante de la actividad de la renina en plasma y niveles circulantes de aldosterona no se sobrepone a los efectos de la eplerenona.

Hipertensión⁴¹



4801/14032017

4802/14032017

La eplerenona se estudió en 3091 pacientes hipertensos, que comprendieron un 46% de mujeres, un 14% de raza negra y un 22% de ≥ 65 años de edad. Se excluyó a los pacientes con valor inicial elevado de potasio sérico ($>5,0$ mmol/L) o creatinina (>133 $\mu\text{mol/L}$ en hombres y >115 $\mu\text{mol/L}$ en mujeres). Dos estudios de monoterapia, controlados con dosis fija de placebo durante 8 a 12 semanas en pacientes hipertensos con 611 pacientes escogidos al azar para eplerenona (dosis de 25 mg a 400 mg al día en una sola dosis al día o dos dosis diarias) y 140 sujetos para placebo. Los pacientes tratados con 50 mg a 200 mg al día experimentaron una disminución significativa en la presión arterial sentados a concentración mínima con diferencias con respecto al placebo de 6-13 mm Hg (sistólica) y 3-7 mm de Hg (diastólica), los efectos se confirmaron con mediciones ambulatorias durante 24 horas.

La disminución de la presión arterial fue ostensible a las 2 semanas y el efecto máximo a las 4 semanas de tratamiento. En 6 estudios, después de 8 a 24 semanas de tratamiento, la suspensión de la eplerenona, del placebo o del control activo dio como resultado tasas similares de eventos adversos en la semana siguiente a la suspensión. En los pacientes tratados con eplerenona la presión arterial se elevó en pacientes que no tomaban otros antihipertensivos, lo que sugiere que el efecto de la eplerenona se mantuvo a 8 a 24 semanas. En general, los efectos de eplerenona no se ven afectados por la edad, el sexo o la raza con excepción de los pacientes con hipertensión de renina baja en donde un único estudio mostró pequeñas reducciones de la presión arterial con eplerenona en pacientes de raza negra con respecto a los de raza blanca durante el período de ajuste inicial.

La eplerenona se ha estudiado de forma concomitante con el tratamiento con inhibidores de la ECA, con antagonistas de la angiotensina II, con bloqueadores del canal de calcio, con betabloqueantes y con hidroclorotiazida. Cuando se administra eplerenona concomitantemente con uno de estos fármacos generalmente se producen sus efectos antihipertensivos esperados.

Población pediátrica

En un estudio de 10 semanas con pacientes pediátricos con hipertensión (rango de edad de 4 a 16 años, $n = 304$)⁴⁴, la eplerenona, a dosis (de 25 mg hasta 100 mg por día) que producía una exposición similar a la de los adultos⁵¹, no redujo eficazmente la presión arterial. En este estudio y en un estudio de seguridad pediátrica a un año en 149 pacientes (rango de edad de 5 a 17 años⁴⁵), el perfil de seguridad fue similar al de los adultos. La eplerenona no se ha estudiado en pacientes hipertensos de menos de 4 años de edad debido a que el estudio en pacientes pediátricos mayores no demostró eficacia. (Vea la sección **4.2 Posología y método de administración**).

Insuficiencia cardíaca posterior al IM⁴²

En estudios de rango de dosis en insuficiencia cardíaca crónica (NYHA clasificación II-IV), la adición de eplerenona a la terapia estándar dio como resultado el aumento esperado de aldosterona dependiente de la dosis.

La eplerenona se estudió en EPHESUS, un estudio doble ciego, controlado con placebo en 6632 sujetos con IM agudo, disfunción ventricular izquierda (LVEF $\leq 40\%$), y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En un lapso de 3-14 días (mediana 7 días) después de un infarto de miocardio agudo, los pacientes recibieron eplerenona o placebo además de las terapias estándar con una dosis inicial de 25 mg una vez al día, ajustándola a la dosis objetivo de 50 mg una vez al día después de 4 semanas si el potasio sérico fue $<5,0$ mmol/L. Durante el estudio los pacientes



4801/14032017

4802/14032017

recibieron la atención estándar, incluyendo ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ECA (90%), betabloqueadores (83%), nitratos (72%), diuréticos de asa (66%), o inhibidores de la HMG CoA reductasa (60%).

En EPHESUS, los criterios primarios de valoración fueron la mortalidad por toda causa y el criterio combinado de muerte por causas cardiovasculares (CV) u hospitalización por causas CV; 14,4% de los pacientes asignados a eplerenona y 16,7% de los pacientes asignados a placebo murieron (por toda causa), mientras que el 26,7% de los pacientes asignados a eplerenona y el 30,0% asignado a placebo cumplieron el criterio de valoración combinado de muerte por causas CV u hospitalización. Así, en EPHESUS, eplerenona redujo el riesgo de muerte por toda causa en un 15% (RR 0,85; CI 95%, 0,75-0,96, $p=0,008$) en comparación con placebo, principalmente por la reducción de la mortalidad por causas CV. El riesgo combinado de muerte por CV u hospitalización por CV se redujo en un 13% con eplerenona (RR 0,87, CI 95%, 0,79-0,95, $p=0,002$). Las reducciones del riesgo absoluto para los criterios de mortalidad por toda causa y de mortalidad por causas combinadas de CV/hospitalización fueron de 2,3% y 3,3%, respectivamente. La eficacia clínica se demostró principalmente cuando se inició la terapia con eplerenona en pacientes <75 años de edad. Los beneficios de la terapia en pacientes mayores de 75 no son claros. La clasificación funcional de la NYHA mejoró o se mantuvo estable en una proporción significativamente mayor estadísticamente en pacientes tratados con eplerenona en comparación con placebo. La incidencia de hipercalcemia fue de 3,4% en el grupo de eplerenona vs. 2,0% en el grupo de placebo ($p <0,001$). La incidencia de hipocalcemia fue de 0,5 % en el grupo de eplerenona vs. 1,5 % en el grupo de placebo ($p <0,001$).

Insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica)

En el estudio clínico EMPHASIS-HF se evaluó el efecto de eplerenona al añadirse a la terapia estándar en los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves⁴⁹ (Clase funcional NYHA II).

Los pacientes fueron incluidos si tenían al menos 55 años de edad, tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) del $\leq 30\%$ o LVEF $\leq 35\%$ además de una duración del QRS >130 ms, y que fueron hospitalizados, por causas CV 6 meses antes de la inclusión o porque tenían un nivel en plasma del péptido natriurético tipo B (BNP) de al menos 250 pg/mL o un nivel en plasma N-terminal pro-BNP de al menos 500 pg/mL en hombres (750 pg/mL en mujeres). La eplerenona se inició a una dosis de 25 mg una vez al día y se incrementó después de 4 semanas a 50 mg una vez al día cuando el nivel de potasio sérico fue $<5,0$ mmol/L. Alternativamente, si la tasa de filtración glomerular (GFR) estimada fue de 30-49 mL/min/1,73 m², la eplerenona se inició con 25 mg día de por medio, y se aumentó a 25 mg una vez al día.⁴⁹

En total, 2737 pacientes fueron escogidos al azar (doble ciego) para el tratamiento con eplerenona o con placebo incluyendo una terapia inicial con diuréticos (85%), con inhibidores de la ECA (78%), con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (19%), betabloqueadores (87%), fármacos anti trombóticos (88%), agentes reductores de lípidos (63%) y glucósidos digitálicos (27%). La FEVI media fue de $\sim 26\%$ y la duración media del QRS fue de ~ 122 milisegundos. La mayoría de los pacientes (83,4%) fueron hospitalizados previamente por causas CV dentro de los 6 meses de la aleatorización, con aproximadamente un 50% de ellos debido a insuficiencia cardíaca. Alrededor del 20% de los pacientes tenían desfibriladores implantables o terapia de resincronización cardíaca.⁴⁹



4801/14032017

4802/14032017

El criterio primario, muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrió en 249 (18,3%) pacientes en el grupo de eplerenona y 356 (25,9%) sujetos en el grupo de placebo (RR 0,63, CI 95%, 0,54-0,74, $p < 0,001$). El efecto de la eplerenona en el criterio primario fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados.⁴⁹

El criterio secundario de muerte por toda causa ocurrió en 171 (12,5%) pacientes en el grupo de eplerenona y en 213 (15,5%) pacientes en el grupo de placebo (RR 0,76, CI 95%, 0,62-0,93, $p = 0,008$). Se reportó la muerte por causas CV en 147 pacientes (10,8%) en el grupo de eplerenona y en 185 (13,5%) sujetos en el grupo de placebo⁴⁹ (RR 0,76, CI 95%, 0,61-0,94, $p = 0,01$).

Durante el estudio, la hipercalemia (nivel de potasio sérico $> 5,5$ mmol/L) fue reportada en 158 (11,8%) pacientes en el grupo de eplerenona y en 96 (7,2%) sujetos en el grupo de placebo ($p < 0,001$). La hipocalemia, definida como niveles de potasio sérico $< 4,0$ mmol/L, fue estadísticamente menor con eplerenona en comparación con placebo⁴⁹ (38,9% para eplerenona en comparación con 48,4% para placebo, $p < 0,0001$).

Electrocardiografía

No se observaron efectos consistentes de eplerenona sobre la frecuencia cardíaca; la duración del intervalo QRS, o PR o QT se observó en 147 sujetos normales evaluados para observar cambios electrocardiográficos durante los estudios farmacocinéticos.^{41,42}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La biodisponibilidad absoluta de eplerenona es del 69% después de la administración de una tableta de 100 mg por vía oral.⁴⁷ Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 1,5 a 2 horas⁵⁰. Los niveles plasmáticos máximos ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (ABC) son proporcionales a la dosis para dosis de 10 a 100 mg y menos proporcional para dosis superiores a 100 mg.⁴² El estado estable se alcanza en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

La unión de la eplerenona a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 50% y se une principalmente a alfa-1-ácido glicoproteínas. El volumen aparente de distribución en estado estable se estima en 42-90 L⁵⁰. La eplerenona no se une preferencialmente a los glóbulos rojos.⁴²

Metabolismo y excreción

Metabolismo de eplerenona está mediado principalmente a través del CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos de la eplerenona en el plasma humano.⁴²

Menos del 5% de una dosis de eplerenona se recupera como fármaco sin alteraciones en la orina y en las heces. Después de una dosis oral única radiomarcada del fármaco, aproximadamente el 32% de la dosis se excreta en las heces y aproximadamente el 67% se excreta en la orina. La vida media de eliminación de la eplerenona es de aproximadamente 3 a 6 horas⁵⁰. La depuración plasmática aparente es de aproximadamente 10 L/hr.⁴²

Poblaciones especiales⁴²

Edad, sexo y raza: Se ha investigado la farmacocinética de la eplerenona a una dosis de 100 mg una vez al día en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años), en hombres y mujeres, y en sujetos de raza negra. La farmacocinética de la eplerenona no fue significativamente diferente entre hombres y mujeres. En el estado estable, los sujetos de edad avanzada tuvieron incrementos en el $C_{\text{máx}}$ (22%) y en el ABC (45%) en comparación con sujetos más jóvenes (18 a 45 años). En el estado estable, el $C_{\text{máx}}$ fue 19% menor y el ABC fue 26% menor en sujetos de raza negra. (ver la sección **4.2 Posología y método de administración.**)

Insuficiencia renal: La farmacocinética de eplerenona se evaluó en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis. En comparación con los sujetos control, el estado estable del ABC y del $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 38% y 24%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia renal grave, y se redujeron en un 26% y 3%, respectivamente, en los pacientes sometidos a hemodiálisis. No se observó correlación entre la depuración plasmática de la eplerenona y la depuración de creatinina. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis (ver sección **4.9 Sobredosis**).

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de la eplerenona de 400 mg se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y se ha comparado con sujetos normales. El estado estable del $C_{\text{máx}}$ y del ABC de la eplerenona aumentó en un 3,6% y 42%, respectivamente (ver sección **4.2 Posología y método de administración**). Dado que el uso de eplerenona no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, la eplerenona está contraindicada en este grupo de pacientes (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Insuficiencia cardíaca: Se evaluó la farmacocinética de la eplerenona de 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA clasificación II-IV). En comparación con los sujetos sanos igualados por edad, peso y sexo, el estado estable del ABC y del $C_{\text{máx}}$ en pacientes con insuficiencia cardíaca fue del 38% y 30% superior, respectivamente. De acuerdo con estos resultados, un análisis farmacocinético de población de la eplerenona basado en un subconjunto de pacientes de EPHEBUS indica que la depuración aparente de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar a la de los sujetos ancianos sanos.

Población pediátrica: Un modelo farmacocinético poblacional de las concentraciones de eplerenona de dos estudios en 51 pacientes pediátricos hipertensos con edades de 4-17 años identificó que el peso corporal del paciente tenía un efecto estadísticamente significativo en el volumen de distribución de eplerenona, pero no en su depuración. Se puede predecir que el volumen de distribución y la exposición máxima de la eplerenona en un paciente pediátrico con mayor peso serán similares a los de un adulto de peso corporal similar; en un paciente con menor peso, 45 kg, el volumen de distribución es aproximadamente 40% menor y se puede predecir que la exposición máxima será más alta que en adultos típicos. El tratamiento con eplerenona se inició con 25 mg una vez al día en pacientes pediátricos y se aumentó a 25 mg dos veces al día después de 2 semanas y, eventualmente, a 50 mg dos veces al día, cuando está clínicamente indicado; a estas dosis, las concentraciones más altas observadas de eplerenona en pacientes pediátricos no fueron sustancialmente mayores que en los adultos que iniciaron con 50 mg una vez al día.⁴⁹

5.3 Datos preclínicos de seguridad



4801/14032017

4802/14032017

Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

Los estudios preclínicos de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción no revelaron ningún riesgo especial para los humanos.

En estudios de toxicidad con dosis repetida, se observó atrofia de la próstata en ratas y en perros con niveles de exposición varias veces por encima de los niveles clínicos de exposición. Los cambios prostáticos no se asociaron con consecuencias funcionales adversas. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.^{41,42}

Los estudios en ratas y en conejos no mostraron efectos teratogénicos, aunque se observó una disminución del peso corporal en conejas gestantes y un aumento de las resorciones fetales en conejos y se observaron pérdidas posteriores a la implantación con la dosis más alta administrada.¹⁹⁻²¹

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de titanio, estearato de Magnesio, hipromelosa (3 cp), hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, laurilsulfato de sodio, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, polisorbato 80, talco, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna

6.3 Período de eficacia

36 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene blister de PVC opaco/Aluminio impreso

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS v9.0

Para mayor información, se puede contactar con:



4801/14032017
4802/14032017

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035



4801/14032017
4802/14032017

REFERENCIAS

1. Integrated clinical and statistical report for efficacy and safety evaluation of a range of doses of SC-66110 in the treatment of mild to moderate hypertension. (EE3-96-02-010). Document No. EE3-99-06-010. 8 January 1999.
2. Final report for a double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy and safety of ranging doses of eplerenone for the treatment of mild to moderate hypertension. (IE3-00-02-049). Document No. IE3-01-06-049. 22 October 2001.
3. Final report for a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled comparison study of the antihypertensive effect and safety of eplerenone versus placebo and versus losartan in black and white hypertensive patients. (IE3-99-02-020). Document No. IE3-01-06-020. 19 September 2001.
4. Final report for a double-blind, randomized, comparison of eplerenone and losartan in patients with low renin hypertension. (IE3-99-02-019). Document No. IE3-01-06-019. 15 October 2001.
5. Revised final report for a double-blind, randomized, active-controlled comparison study of the antihypertensive effect of eplerenone versus amlodipine in patients with elevated systolic blood pressure. (IE3-99-02-022). Document No. IE3-01-16-022. 23 October 2001.
6. Final report for a double-blind, randomized, active-controlled comparison study of the antihypertensive effect of eplerenone versus amlodipine assessed by ambulatory blood pressure monitoring in patients with mild to moderate hypertension. (IE3-99-02-026). Document No. IE3-01-06-026. 25 October 2001.
7. Final report for a double-blind, randomized titration-to-effect study of the antihypertensive effect of eplerenone versus enalapril in patients with essential hypertension. (IE3-98-02-016). Document No. IE3-01-06-016. 27 September 2001.
8. Final report for a double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the safety and efficacy of ranging doses of eplerenone relative to placebo, hydrochlorothiazide and daily dose combinations of eplerenone and hydrochlorothiazide for the treatment of mild to moderate hypertension. (IE3-98-02-015). Document No. IE3-01-06-015. 7 September 2001.
9. Integrated clinical and statistical report for efficacy and safety evaluation of a range of doses of SC-66110 in the treatment of mild to moderate hypertension. (EE3-96-02-010). Document No. EE3-99-06-010. 8 January 1999.
10. Revised final report for a double-blind, randomized, placebo-controlled comparison study of the safety and antihypertensive effect of eplerenone versus placebo when co-administered with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II antagonist in patients with mild to moderate hypertension. (IE3-99-02-023). Document No. IE3-01-16-023. 1 October 2001.
11. Final report for a double-blind, randomized, placebo-controlled comparison study of the safety and antihypertensive effect of eplerenone versus placebo when co-administered with a calcium-channel blocker or a B-blocker in patients with mild to moderate hypertension. (IE3-99-02-024). Document No. IE3-01-06-024. 10 October 2001.
12. Final report for a double-blind, controlled, randomized comparison study of the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension secondary to primary aldosteronism. (IE3-99-02-018). Document No. IE3-01-06-018. 12 October 2001.



4801/14032017

4802/14032017

13. Final report for an efficacy and safety evaluation of a range of doses of eplerenone in the treatment of mild to moderate hypertension. Document No. JE3-02-06-403.
14. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of eplerenone in patients with heart failure following acute myocardial infarction (EPHESUS). Document No. EPLA-0501-035. 14 March 2003.
15. Final report for a double-blind, randomized, active-controlled comparison study of the antihypertensive, renal, and metabolic effects of eplerenone versus enalapril in patients with Type 2 diabetes mellitus, albuminuria, and hypertension. Document No. IE3-01-06-021. 19 October 2001.
16. Eplerenone Summary Of Clinical Pharmacology. Pharmacia Document No. NE3-01-07-822. October 2001.
17. Final Report for A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Safety Study of the Effect of Eplerenone Coadministered with a Fixed Dose of Enalapril in Type 2 Diabetic Patients with Microalbuminuria. (EPLA-0501-067). Document No. EPLA-0501-067-SR. 20 March 2003.
18. Revised final report for eplerenone (SC-66110) single and multiple dose pharmacokinetic evaluation in subjects with and without hepatic impairment. (NE3-96-02-012) Document No. NE3-01-16-012. 26 September 2001
19. Pharmacokinetic support to an embryo-fetal developmental toxicity study of SC-66110 in rats (Segment II) SA4468. G.D. Searle & Co., Report Document No. M3096132. 2 July 1996.
20. Evaluation of plasma concentrations of SC-66110, SC-70303 and total SC-66110 during a study of the effects of SC-66110 on embryo/fetal development in rats (SA4990). G.D. Searle & Co., Report Document No. M3000085. 28 November 2000.
21. Pharmacokinetic support for an embryo-fetal developmental toxicity study of SC-66110 in rabbits (Segment II), SA4479. G.D. Searle & Co., Report Document No. M3096255. 3 December 1996.
22. Milk secretion of [¹⁴C]SC-66110 following a single oral dose to lactating rats. G.D. Searle & Co., Report Document No. M2098074. 7 May 1999.
23. Evaluation of plasma concentrations in a study of effects on pre- and post-natal development in CD rat by oral gavage administration of SC-66110, SA4891. G.D. Searle & Co., Report Document No. M3099360. 11 October 2000.
24. Eplerenone Integrated Summary of Safety Information. Incidence of Adverse Events: Placebo controlled monotherapy trials--Table T7.2.1. pp 595-606; Combined controlled Hypertension Trials--T7.1.1 Incidence of Related Adverse Events: Combined controlled hypertension trials--T7.18.1 pp 756-769; Serious Treatment Emergent Adverse Events: Appendix 2.3. pp 2883-2928. Pharmacia Document No. NE3-01-07-817. November 2001.
25. Pharmacia Memo to Core Data Sheet Committee from DW Cohen. Inclusion of Adverse Events in Eplerenone CDS. 21 October 2002.
26. Revised report for the effect of eplerenone (SC-66110), effect of fluconazole, and ketoconazole on the single dose pharmacokinetic profile in healthy subjects. G.D. Searle & Co., Protocol No. NE3-98-02-027, Document No. NE3-01-16-027, 16 August 2001.
27. Final report for the evaluation of the effect of SC-66110 on the steady-state pharmacokinetic profile of erythromycin in healthy adult subjects. G.D. Searle & Co., Protocol No. NE3-00-02-042, Document No. NE3-01-06-042, 16 October 2001.



4801/14032017

4802/14032017

28. Final report for a single-blind, randomized, multiple-dose, three-way crossover study, to assess the effect of SC-66110 coadministration on the steady-state pharmacokinetic profile of saquinavir in healthy adult subjects. G. D. Searle & Co., Protocol No. NE3-00-02-040, Document No. NE3-01-06-040, 6 June 2001.
29. Final report for assessment of the effect of SC-66110 on the steady-state pharmacokinetic profile of verapamil HCL in healthy adult subjects. G.D.Searle & Co., Protocol No. NE3-00-02-031, Document No. NE3-01-06-031, 5 October 2001.
30. Inhibition of cytochrome P4501A2, cytochrome P4502C9, cytochrome P450206, cytochrome P4502C19, and cytochrome P4503A4 catalytic activities by SC-66110. G.D. Searle & Co., Document No. M2098121, 18 June 1999.
31. Summary of non-clinical pharmacokinetics and metabolism of SC-66110. G.D. Searle & Co., Document No. M6000001 October 2001.
32. Interaction of SC-66110 transport through Caco-2 cell monolayer with P-Glycoprotein substrates and antibody. G.D. Searle & Co., Document No. M3099193, 16 November 2000.
33. Pharmacia Interoffice Memo from TMBlok to CDSC. Rationale for Lithium/NSAID Statement In Eplerenone CDS. 25 October 2002.
34. In vitro binding of SC-66110 to charcoal. Document No. M3000396. 16 April 2001.
35. Final Report for the Study Effect of Age and Gender on the Pharmacokinetic Profile of SC-66110 in Healthy Subjects. G.D. Searle & Co., Protocol No. NE3-99-02-028, Document No. NE3-01-06-028. 5 June 2001.
36. Summary of Clinical Pharmacology Studies. Eplerenone Common Technical Document (Module 2.7.2). Document No. EPLA-0501-272-SU. 7 March 2003.
37. Eplerenone Periodic Safety Update Report (16 March 2004 through 15 September 2004) November 10, 2004.
38. Eplerenone Periodic Safety Update Report (16 March 2005 through 15 September 2005) November 9, 2005.
39. Eplerenone Periodic Safety Update Report (16 September 2005 through 15 March 2006) May 9, 2006.
40. Review Of Eplerenone Cases Reporting Rash, Safety and Risk Management New York, New York 10 November 2006
41. Eplerenone (INSPRA) USPI May 2005.
42. Eplerenone (INSPRA) Summary of Product Characteristics July 19, 2005.
43. Eplerenone Integrated Summary of Safety Information; Document No. NE3-01-07-817 November 2001.
44. Final Clinical Study Report (A6141001) A Randomized, Double-Blind, Placebo Withdrawal, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplerenone in the Treatment of Hypertension in Children.
45. Final Clinical Study Report (A6141077) An Open-Label, Long Term Study to Evaluate the Safety of Eplerenone in the Treatment of Hypertension in Children.
46. Final Study Report (NE3-01-06-007) An Open-Label, Randomized, Multiple Dose, Three-Way Crossover Study to Assess the Effect of SC-66110 on the Steady-State Pharmacokinetic Profile of



4801/14032017
4802/14032017

Digoxin in Healthy Adult Subjects.

47. Final Clinical Study Report (NE3-01-02-054) Eplerenone: Absolute Bioavailability and Absorption at Various Regions of the Gastrointestinal Tract in Healthy Adult Subjects. 10 December 2003.
48. Clinical Overview in support of changes to the Core Data Sheet, July 2012.
49. Clinical Overview in support of changes to the Core Data Sheet, December 2012.
50. Eplerenone Clinical Overview in Support of CDS Update 2Q2015.
51. Final CSR NE3-01-06-055. Final Report for the Population Pharmacokinetics of Eplerenone in Pediatric and Adult Hypertensive Patients.