



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

EPLERENONA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la aldosterona.

Código ATC: C03DA04.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Eplerenona se une en forma selectiva a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes en comparación con su afinidad por los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona. Eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que está involucrada en la regulación de la tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

Eplerenona es capaz de producir aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica por la inhibición de la regulación mediante retroalimentación negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. Los consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de eplerenona.

Eplerenona no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca. No se ha estudiado ningún efecto (a largo plazo) sobre el estado hormonal en pacientes pediátricos

3.2. Farmacocinética

Absorción

No se conoce la biodisponibilidad absoluta de eplerenona. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de aproximadamente 2 horas. Tanto las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) como el área bajo la curva (AUC) son proporcionales a la dosis, para dosis de 10 a 100 mg y menos proporcionales





para dosis por encima de 100 mg. El estado estacionario se alcanza en 2 días. Los alimentos no interfieren con el proceso de absorción.

Distribución

Eplerenona se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente y se une principalmente a las glucoproteínas ácidas alfa 1. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario está estimado en 50 (± 7) L. Eplerenona no se une de forma preferente a los glóbulos rojos.

Biotransformación

El metabolismo de eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en el plasma humano.

Eliminación

El fármaco recuperado en orina y heces en forma inalterado fue del 5% de la dosis de eplerenona. Después de una dosis oral única de eplerenona radiomarcada, aproximadamente un 32% de la dosis se excretó en las heces y aproximadamente un 67% se excretó en la orina. La vida media de eliminación es aproximadamente de 3 a 5 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/h.

Poblaciones especiales

Edad, Sexo, y Raza: En los estudios realizados, no hubo una diferencia significativa en la farmacocinética de eplerenona entre hombres, mujeres y diferentes grupos de edades.

Insuficiencia Renal: En pacientes con grados diversos de insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis, comparado con los sujetos control, el AUC y la C_{max} en estado estacionario se incrementaron en un 38% y un 24%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia renal grave y disminuyeron en un 26% y un 3%, respectivamente, en los pacientes en hemodiálisis. No se observó ninguna correlación entre el aclaramiento plasmático de eplerenona y el aclaramiento de creatinina. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia Hepática: La C_{max} y el AUC en estado estacionario de eplerenona 400 mg, aumentaron en un 3,6% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y un 42% en sujetos sanos. Puesto que el empleo de eplerenona no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave, eplerenona está contraindicada en este grupo de pacientes.





Insuficiencia Cardíaca: Se evaluó la farmacocinética de eplerenona 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de la NYHA). Comparado con sujetos sanos de la misma edad, peso y sexo, el AUC y la C_{max} en estado estacionario en los pacientes con insuficiencia cardíaca fueron un 38% y un 30% más altos, respectivamente. Consecuentemente con estos resultados, un análisis farmacocinético poblacional de eplerenona basado en un subgrupo de pacientes del estudio EPHEBUS indicó que el aclaramiento de eplerenona en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar al de los sujetos ancianos sanos.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

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

En los estudios sobre toxicidad a dosis repetidas, se observó una atrofia prostática en perros y ratas a niveles de exposición ligeramente superiores a los niveles de exposición clínica. Los cambios prostáticos no se asociaron con consecuencias funcionales adversas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

4. INDICACIONES

Coadyuvante a la terapia estándar que incluye beta bloqueantes, en pacientes estables con evidencia clínica de falla cardíaca después de un infarto reciente y disfunción ventricular izquierda (LVEF ≤ 40%).

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos: Dosis de inicio: 25 mg una vez al día y ajustar la dosis hasta una dosis de 50 mg. Se ajusta la dosis de acuerdo a niveles de potasio.

5.2. Dosis máxima: 50 mg/día.

5.3. Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de eplerenona en niños y adolescentes.

Ancianos

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los ancianos. Debido al deterioro de la función renal relacionado con la edad, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado en los ancianos. Este riesgo puede estar aumentado cuando también





existe una co-morbilidad asociada a una elevada exposición sistémica, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico.

Insuficiencia hepática

Debido a la aumentada exposición sistémica a eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se recomienda la monitorización frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes, especialmente en los ancianos. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día e incrementarse hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico.

No debe iniciarse el tratamiento con eplerenona en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico $> 5,0$ mmol/L.

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de dosis. Posteriormente, el potasio sérico se debe valorar periódicamente según necesidad. Después de suspender el tratamiento con eplerenona debido a un potasio sérico $\geq 6,0$ mmol/L, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg en días alternos siempre que los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)





Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección

Poco frecuentes: Pielonefrítis, faringitis.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Eosinofilia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, náuseas, estreñimiento.

Poco frecuentes: Vómitos, flatulencias.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Colecistitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hiperpotasemia

Poco frecuente: Hiponatremia, deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Hipotiroidismo.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Alteración renal.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Infarto de miocardio, hipotensión.

Poco frecuentes: Insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular, taquicardia, trombosis arterial periférica, hipotensión ortostática.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, síncope.

Poco frecuentes: Insomnio, cefalea, hipoestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos.





Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Espasmos musculares, dolor musculoesquelético.

Poco frecuentes: Dolor de espalda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito.

Poco frecuentes: Hiperhidrosis.

Frecuencia no conocida: Angioedema.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, malestar general.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Urea elevada en sangre.

Poco frecuentes: Niveles de creatinina en sangre elevados, disminución del receptor del factor de crecimiento epidérmico, glucosa en sangre elevada.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones farmacodinámicas

Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

El riesgo de hiperpotasemia puede aumentar cuando eplerenona se utiliza en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ARA). Se recomienda un estrecho seguimiento del potasio sérico y de la función renal, especialmente en pacientes con riesgo de alteración de la función renal, por ejemplo, los pacientes de edad avanzada. No se debe utilizar la triple combinación de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) con eplerenona.

Se debe evitar la administración conjunta de eplerenona y litio. Si esta combinación es necesaria, se deben monitorizar los niveles del litio sérico con frecuencia.

La ciclosporina y el tacrolímús pueden dar lugar a una insuficiencia renal y un aumento del riesgo de hiperpotasemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona y ciclosporina o tacrolímús. Si es necesario, se recomienda una





monitorización frecuente del potasio sérico y de la función renal cuando se administran ciclosporina y/o tacrolímús durante el tratamiento con eplerenona.

El tratamiento con AINEs puede provocar un fallo renal agudo por actuar directamente a nivel de la filtración glomerular, especialmente en pacientes con un mayor riesgo (pacientes ancianos y/o deshidratados). Los pacientes que reciben eplerenona y AINEs se deben hidratar adecuadamente y monitorizar para observar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

La administración concomitante de trimetoprim con eplerenona incrementa el riesgo de hiperpotasemia. Se debe realizar la monitorización del potasio sérico y de la función renal, particularmente en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes ancianos.

Cuando se combinan los bloqueantes alfa-1 (prazosina, alfuzosina) con eplerenona, existe un incremento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural. Se recomienda la monitorización clínica de la hipotensión postural durante la administración conjunta con el bloqueante alfa-1.

La administración conjunta de antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno con eplerenona puede aumentar potencialmente el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión postural.

La administración conjunta de glucocorticoides, tetracosactida con eplerenona puede disminuir potencialmente el efecto antihipertensivo (retención de sodio y líquidos).

Interacciones farmacocinéticas

Digoxina: La exposición sistémica (AUC) a digoxina aumenta en un 16% (90% CI: 4% - 30%) cuando se administra conjuntamente con eplerenona. Se debe tener precaución cuando se dosifica la digoxina cerca del límite superior del rango terapéutico.

Warfarina: No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con warfarina. Se debe tener precaución cuando se dosifica la warfarina cerca del límite superior del rango terapéutico.

Sustratos CYP3A4: Resultados de los estudios farmacocinéticos con sustratos CYP3A4, por ejemplo midazolam y cisaprida, no mostraron interacciones farmacocinéticas significativas cuando estas sustancias se administraron conjuntamente con eplerenona.





Inhibidores CYP3A4:

Inhibidores potentes del CYP3A4: pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administra conjuntamente eplerenona con sustancias que inhiben el enzima CYP3A4. Un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 200 mg dos veces al día) provocó un incremento del 441% en el AUC de eplerenona. Está contraindicado el uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona.

Inhibidores leves a moderados del CYP3A4: La coadministración con eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo y fluconazol ha producido interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos de orden ascendente en el AUC desde un 98% a un 187%. Por lo tanto la dosis de eplerenona no debe exceder de 25 mg al día cuando se administran inhibidores leves a moderados de CYP3A4 con eplerenona.

Inductores CYP3A4: La coadministración de la hierba de San Juan (un inductor potente del CYP3A4) con eplerenona originó un descenso del 30% en el AUC de eplerenona. Un descenso más pronunciado en el AUC de eplerenona puede ocurrir con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifampicina. Debido al riesgo de descenso de la eficacia de eplerenona, no se recomienda el uso concomitante de inductores CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) con eplerenona.

Antiácidos: Basándose en los resultados de un estudio clínico farmacocinético, no se prevé una interacción significativa cuando se administran conjuntamente antiácidos con eplerenona.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se deben monitorizar los niveles de potasio sérico en todos los pacientes al inicio del tratamiento y en cualquier cambio de dosis. Posteriormente, se recomienda la monitorización periódica, especialmente en los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia, tales como pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con diabetes.

En pacientes con insuficiencia renal, hepática, ancianos y diabéticos se recomienda la monitorización periódica del potasio por el riesgo de hipercalemia.

Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

No se recomienda el empleo de suplementos de potasio después del inicio de la terapia con eplerenona, debido al aumento del riesgo de hiperpotasemia. Una





reducción en la dosis de eplerenona ha demostrado disminuir los niveles de potasio sérico.

8.2. Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de eplerenona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos adversos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto y el desarrollo postnatal. Se debe prescribir eplerenona con precaución a mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si eplerenona se excreta en la leche materna después de la administración por vía oral. No obstante, los datos preclínicos muestran que eplerenona y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de ratas, y que las crías de ratas expuestas por esta vía se desarrollaron con normalidad. Debido al desconocimiento de los efectos adversos potenciales en el lactante, se debe decidir entre suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a eplerenona o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con nivel de potasio sérico $> 5,0$ mmol/L al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min)
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).
- Pacientes que están recibiendo tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona)
- En tratamientos combinados de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En casos de sobredosis con eplerenona, las manifestaciones más probablemente observadas serían la hipotensión o la hiperpotasemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.2. Tratamiento

- El tratamiento adecuado sería la descontaminación con vaciado gástrico. Eplerenona ha demostrado unirse de forma considerable al carbón activo.
- Si ocurriera algún episodio de hipotensión, se debería iniciar tratamiento de soporte.
- Si se desarrollase hiperpotasemia, se debería iniciar tratamiento estándar.
- Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

