



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5104

BUENOS AIRES, 28 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012348-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LANX EP 25/50 / EPLERENONA 25 mg - EPLERENONA 50 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 52.959.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

S

5



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"*

**DISPOSICIÓN N° 5 1 0 4**

Que a fojas 64 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LANX EP 25/50 / EPLERENONA 25 mg - EPLERENONA 50 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 52.959 y Disposición N° 2850/06, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., cuyos textos constan de fojas 27 a 50.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2850/06 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5104

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.959 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012348-12-4

DISPOSICION N° 5104

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5104**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.959 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LANX EP 25/50 / EPLERENONA 25 mg - EPLERENONA 50 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 50 mg.-

5. Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2850/06.-  
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011411-05-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2850/06.-	Prospectos de fs. 27 a 50, corresponde desglosar de fs. 27 a 34.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.959 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 28 AGO 2012 .....del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012348-12-4

DISPOSICIÓN N° **5104**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**Lanx®EP 25/50**

Eplerenona 25 mg

Eplerenona 50 mg

Comprimidos recubiertos

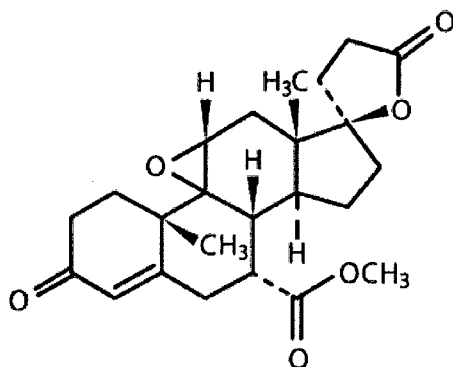
Industria Argentina

Venta bajo receta

**Fórmula:**

Lanx®EP contiene Eplerenona, un bloqueador de la unión de la aldosterona al receptor mineralocorticoide.

Se describe químicamente a la eplerenona como un ácido Pregn-4-ene-7,21 dicarboxílico 9, 11-epoxy-17 hidroxí-3-oxo  $\gamma$ -lactona, metil ester, (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ). Su fórmula empírica es C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> y su peso molecular es de 414.50. La fórmula estructural de la eplerenona se representa más abajo:



La eplerenona es un polvo de color blanco a hueso, inodoro y cristalino. Es levemente soluble en agua, siendo su solubilidad esencialmente pH independiente. El coeficiente de partición octanol / agua de la eplerenona es aproximadamente 7.1 a pH 7.0.

Cada Comprimido de Lanx®EP 25 contiene: Eplerenona 25,00 mg. Excipientes: Núcleo: lactosa 80,85 mg; celulosa microcristalina 29,15 mg; croscarmelosa sódica 7,50 mg; lauril sulfato de sodio 4,50 mg; dióxido de silicio coloidal 0,75 mg; estearato de magnesio 2,25 mg. Cubierta: PEG 6000 0,30 mg; HPMC 3,00 mg; dióxido de titanio 1,18 mg; col. óxido de hierro amarillo 0,09 mg.

Cada Comprimido de Lanx®EP 50 contiene: Eplerenona 50,00 mg. Excipientes: Núcleo:lactosa 161,70 mg; celulosa microcristalina 58,30 mg; croscarmelosa sódica 15,00 mg; lauril sulfato de sodio 9,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg. Cubierta: PEG 6000 0,60 mg; HPMC 6,00 mg; dióxido de titanio 2,36 mg; col. óxido de hierro amarillo 0,18 mg.

**Acción Terapéutica:**

Diurético. Código ATC C03DA04.

**Indicaciones:**

Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.  
Dra. Jimena M. Durán  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

Verónica Grimaldi  
Apoderada  
DNI 22.695.673



Lanx®EP está indicado para mejorar la supervivencia de los pacientes estables con disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección  $\leq 40\%$ ) y evidencia clínica de falla cardíaca congestiva después de un infarto agudo de miocardio.

#### Hipertensión

Lanx®EP está indicado para el tratamiento de hipertensión. Lanx®EP puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos

#### Propiedades Farmacológicas:

##### **Propiedades farmacodinámicas.**

La eplerenona se liga al receptor mineralocorticoide y bloquea la unión de la aldosterona, un componente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La síntesis de aldosterona, la cual ocurre primariamente en la glándula adrenal, está modulada por factores múltiples, incluyendo la angiotensina II y los mediadores no-SRAA tales como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el potasio. La aldosterona se liga a los receptores mineralocorticoides tanto en el tejido epitelial (por ej.: riñón) como en los tejidos no epiteliales (por ej.: corazón, vasos sanguíneos y cerebro) y aumenta la presión sanguínea a través de la inducción de la reabsorción del sodio y otros posibles mecanismos. Se ha mostrado que la eplerenona produce aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, consistente con la inhibición de la retroalimentación o feedback negativo de aldosterona sobre la secreción de renina. El consecuente incremento de la actividad de la renina plasmática y los niveles de aldosterona circulante no superan los efectos de la eplerenona.

La eplerenona se liga selectivamente a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes en relación con su unión a los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, la progesterona y los andrógenos.

##### **Propiedades farmacocinéticas.**

La eplerenona es eliminada predominantemente por el metabolismo del citocromo P450 (CYP) 3A4, con una vida media de eliminación de 4 a 6 horas. El estado estable se alcanza dentro de los 2 días. La absorción no se ve afectada por la comida. Los inhibidores de la CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, saquinavir) aumentan los niveles sanguíneos de eplerenona.

##### **Absorción y distribución:**

Las concentraciones plasmáticas pico promedio de eplerenona se alcanzan en aproximadamente 1.5 horas después de su administración oral. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de eplerenona. Tanto los niveles pico en plasma (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (ABC) son proporcionales a las dosis para las de 25 a 100 mg y menos proporcionales a dosis por encima de 100 mg. La proteína plasmática ligada a eplerenona es de aproximadamente 50% y se liga primariamente a alfa 1-ácido glucoproteínas. El volumen aparente de distribución en el estado estable oscila desde 43 a 90 L. La eplerenona no tiene preferencia a ligarse a los glóbulos rojos.

##### **Metabolismo y excreción:**

El metabolismo de la eplerenona está principalmente mediado vía CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en plasma humano.

Menos del 5% de una dosis de eplerenona se recupera como droga inalterada en orina y heces. Siguiendo a una dosis oral simple de droga radioetiquetada, aproximadamente 67% fue excretado en la orina. La vida media de eliminación de la eplerenona es de aproximadamente 4 a 6 horas. El aparente clearance de plasma es de aproximadamente 10 l/ hr.

Lab. ELEA S.A. Q.I.P. y A.  
Dra. Jimena M. Cordero  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

Verónica Grimaldi  
Apoderada  
DNI 22.695.675



**Posología y Modo de Administración:**

**Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio:**

La dosis recomendada de Lanx®EP es 50 mg una vez al día. El tratamiento deberá ser iniciado a 25 mg una vez al día y titulado hacia la dosis objetivo de 50 mg una vez al día, preferentemente dentro de las 4 semanas según la tolerancia del paciente. Lanx®EP debe ser administrado con o sin comida.

El potasio sérico deberá ser medido antes de iniciar la terapia con Lanx®EP, dentro de la primera semana y en el mes posterior después de iniciado el tratamiento o la dosis de ajuste. El potasio sérico deberá ser evaluado periódicamente de allí en más. Factores tales como las características del paciente y los niveles de potasio sérico pueden indicar si el monitoreo adicional es apropiado.

**Hipertensión arterial:**

Lanx EP puede utilizarse sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. La dosis inicial recomendada de Lanx EP son 50 mg administrados una vez al día.

Para aquellos pacientes con una respuesta inadecuada de sus cifras tensionales, luego de 4 semanas de tratamiento, se puede incrementar la dosis a 50 mg en dos dosis diarias. No se recomiendan dosis más elevadas que 100mg/día , ya que no han mostrado mayor efecto sobre la presión arterial o bien pueden asociarse a mayor riesgo de hiperkalemia.

No se recomienda realizar un ajuste posológico de la dosis inicial en los ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Para aquellos pacientes que reciben inhibidores CYP3A4 moderados, tales como eritromicina, saquinavir, verapamil y fluconazol, la dosis inicial deberá reducirse a 25 mg en una toma diaria (Ver Interacciones)

**Contraindicaciones:**

Lanx®EP está contraindicado en todos los pacientes que presenten lo siguiente:

- potasio sérico > 5.5 mEq/L al inicio;
- clearance de creatinina  $\leq$  30 mL/min;
- uso concomitante con los siguientes inhibidores potentes de CYP3A4: ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir.

Lanx®EP no deberá ser utilizado con otras drogas que notifiquen en sus secciones de CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS de su prospecto que son potentes inhibidores CYP3A4;

- hipersensibilidad a la Eplerenona o a los componentes de la fórmula.

**Hipertensión:** Lanx®EP está también contraindicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes que presenten lo siguiente:

- diabetes tipo 2 con microalbuminuria;
- creatinina sérica > 2.0 mg/dL en hombres ó > 1.8 mg/dL en mujeres;
- clearance de creatinina < 50 mL/min;
- uso concomitante de suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio

LLA S.A.C.I.F. y A.  
Dra. Jimena M. Durán  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi  
Apoderada  
DNI 22.695.675





(amilorida, espironolactona o triamtereno).

#### Precauciones y advertencias:

El principal riesgo de Lanx®EP es hiperkalemia. La hiperkalemia puede causar arritmias serias, a veces fatales. : La hiperkalemia puede ser minimizada a través de la selección de pacientes, la evasión de ciertos tratamientos concomitantes, y el monitoreo periódico hasta que el efecto de Lanx®EP se haya establecido.

*Hiperkalemia en Pacientes Tratados por Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio* : Los pacientes que desarrollan hiperkalemia (>5.5 mEq/L) pueden incluso beneficiarse con Lanx®EP con ajustes apropiados de dosis. La reducción de la dosis de Eplerenona ha demostrado disminuir los niveles de potasio.

Los pacientes con FCC post IM que tienen niveles de creatinina sérica > 2.0 mg/dL (hombres) o > 1.8 mg/dL (mujeres) o clearance de creatinina ≤ 50 mL/min deberían ser tratados con precaución. Los pacientes diabéticos con FCC post IM, incluyendo aquellos con proteinuria, deberán también ser tratados con precaución. El subconjunto de pacientes en EPHEBUS que presentaban tanto diabetes como proteinuria sobre la línea basal de análisis de orina tuvo tasas aumentadas de hiperkalemia.

*Pacientes con función renal disminuida* también pueden tener mayor riesgo de hiperkalemia.

*Pacientes con insuficiencia hepática*: No ha sido evaluado el uso de Eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática severa. En insuficiencia hepática leve a moderada, no se incrementó la incidencia de hiperkalemia.

El monitoreo periódico se recomienda en pacientes en riesgo de desarrollo de hiperkalemia (incluyendo pacientes recibiendo inhibidores ECA concomitantes o antagonistas de receptores de angiotensina II) hasta que se establece el efecto de Lanx®EP. La reducción de la dosis de Eplerenona ha sido mostrada para disminuir los niveles de potasio.

#### Interacciones Medicamentosas:

**Inhibidores de CYP3A4**: El metabolismo de la eplerenona está mediado predominantemente vía CYP3A4. Un estudio farmacocinético evaluando la administración de una dosis simple de Eplerenona 100 mg con ketoconazol 200 mg dos veces al día, un potente inhibidor del paso de CYP3A4, mostró un aumento de 1.7 veces en Cmax de eplerenona y un aumento de 5.4 veces en la ABC de eplerenona. Lanx®EP no debería ser usado con drogas descritas como fuertes inhibidores de CYP3A4 en sus etiquetas.

La administración de eplerenona con otros inhibidores CYP3A4 (por ej.: eritromicina 500 mg dos veces al día; verapamilo 240 mg una vez al día, saquinavir 1200 mg tres veces al día, fluconazol 200 mg/día) resultó en incrementos en la Cmax de eplerenona oscilando entre 1.4 a 1.6 veces y de la ABC de 2.0 a 2.9 veces.

En pacientes con hipertensión que estén recibiendo además inhibidores moderados de CYP3A4, se puede reducir la dosis inicial de eplerenona a 25mg una vez al día.

*Inhibidores ECA y Antagonistas a los Receptores de Angiotensina II (Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio)*: En EPHEBUS, 3020 de los pacientes (91%) recibiendo Eplerenona 25 a 50 mg también recibieron inhibidores ECA o antagonistas a los receptores de angiotensina II (IECA/ARAI). Las tasas de pacientes con niveles de potasio máximo > 5.5 mEq/L fueron similares sin importar el uso de IECA/ARAI.

Lab. ELEA S. de C.V. y A.  
Dra. Jimena Durán  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi  
Apoderada  
DNI 22.695.675



**Inhibidores ACA y Antagonistas a los Receptores de Angiotensina II (Hipertensión):** En estudios clínicos de pacientes con hipertensión, la adición de Eplerenona 50 a 100 mg a inhibidores ECA y a antagonistas de receptores de angiotensina II aumentaron levemente la media de potasio sérico (alrededor de 0.09-0.13 mEq/L). En un estudio en diabéticos con microalbuminuria, Eplerenona 200 mg combinado con el inhibidor de ECA enalapril 10 mg incrementó la frecuencia de hiperkalemia (potasio sérico > 5.5 mEq/L) de 17% de enalapril solo a 38%.

**Litio:** No se ha llevado a cabo un estudio de interacción de la droga de eplerenona con litio. La toxicidad del litio ha sido reportada en pacientes que recibían litio concomitante con diuréticos e inhibidores de ECA. Los niveles de litio sérico deberán ser monitoreados frecuentemente si Eplerenona se administra concomitantemente con litio.

**Drogas Antiinflamatorias no Esteroideas (AINE's):** No se ha conducido un estudio de interacción de eplerenona con un AINE. Se ha demostrado que la administración de otros antihipertensivos eliminadores de potasio con AINE's reduce el efecto antihipertensivo en algunos pacientes y resulta en hiperkalemia severa en pacientes con insuficiencia de la función renal. Por lo tanto, cuando Eplerenona y AINE's son utilizados concomitantemente, los pacientes deben ser observados para determinar si se obtiene el efecto deseado en la presión sanguínea.

La eplerenona no es un inhibidor de CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, PYP2C9 o CYP2D6.

La eplerenona no inhibe el metabolismo de cloroxazona, diclofenac, metilfenidato, losartan, amiodarona, dexametasona, mefobarbital, fenitoína, fenacetina, dextrometorfano, metoprolol, tolbutamida, amlodipina, astemizol, cisapride, 17 $\alpha$ -etinilestradiol, fluoxetina, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, nifedipina, simvastatina, triazolam, verapamil y warfarina in vitro. La eplerenona no es un sustrato del inhibidor de la P-glicoproteína a dosis clínicamente relevantes. No se observaron interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética droga cuando la eplerenona fue administrada con digoxina, warfarina, midazolam, cisapride, ciclosporina, simvastatina, gliburida o anticonceptivos orales (noretindrona/etinilestradiol). St. Johns Wort (un inductor CYP3A4) causó una pequeña disminución (alrededor de 30%) en el ABC de eplerenona. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de la eplerenona cuando ésta fue administrada con antiácidos que contienen aluminio y magnesio.

**Información para Pacientes:** Los pacientes que reciben Lanx®EP deberán ser informados de no utilizar suplementos de potasio, substitutos de la sal que contienen potasio, o drogas contraindicadas sin la consulta del médico prescriptor.

#### **Embarazo y lactancia:**

**Embarazo Categoría B:** No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Lanx®EP debe ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

**Efectos teratogénicos:** No se vieron efectos teratogénicos en ratas o conejos, a pesar de que el peso corporal disminuyó en las conejas madres y se observó aumento las resorciones fetales de conejo y pérdida post-implantación en la administración de dosis más altas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Eplerenona no debe ser utilizada durante el embarazo; sólo si es claramente necesario.

**Madres en amamantamiento:** La concentración de eplerenona en la leche humana después de la administración oral es desconocida. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana y debido al potencial desconocido de efectos adversos en los infantes que amamantan, debe

Lab. ELEAS S.A.C.I.F. y A.  
Dra. *Jenny M. Durán*  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

*Verónica Grimoldi*  
Aptoderada  
DNI 27.695.675



tomarse una decisión sobre si se discontinúa el amamantamiento o se discontinúa la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga en la madre.

**Uso pediátrico:**

Uso pediátrico: En pacientes hipertensos de 4 a 17 años, que participaron de un estudio clínico de 10 semanas, el tratamiento con eplerenona 100mg/día, no mostró reducir la presión arterial adecuadamente. Sin embargo la incidencia de eventos adversos fue similar a la de los adultos.

No se estudió la eficacia y seguridad en pacientes hipertensos menores de 4 años debido a los resultados obtenidos en pacientes un poco mayores.

No se ha estudiado la eficacia ni seguridad en niños con insuficiencia cardíaca.

**Uso geriátrico:**

*Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio:* No se observaron diferencias en la totalidad de la incidencia de los efectos adversos entre los pacientes añosos y los más jóvenes. Sin embargo, debido a las disminuciones en el clearance de creatinina relacionadas con la edad, la incidencia de la hiperkalemia documentada por laboratorio estaba aumentada en pacientes de 65 o más años.

*Hipertensión:* Del número total de sujetos en estudios de hipertensión clínica con Eplerenona, 1123 (23%) tenían 65 años y más, mientras 212 (4%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias totales en la seguridad o la efectividad entre los sujetos añosos y los más jóvenes.

*Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad:* La eplerenona fue no-genotóxica en ensayos clínicos.

**Reacciones Adversas:**

*Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio:*

Los efectos adversos ocurrieron a una tasa similar sin importar edad, género o raza. Los efectos adversos que ocurrieron más frecuentemente en pacientes tratados con Eplerenona fueron hiperkalemia, incremento de la creatinina plasmática. La suspensión debida a hiperkalemia o función renal anormal fueron menores al 1%.

*Hipertensión:*

Los efectos adversos ocurrieron a una tasa similar sin importar edad, género o raza. Las razones más comunes para la discontinuación de Eplerenona fueron dolor de cabeza, mareos, angina de pecho / infarto de miocardio, y GGT aumentada. Se reportó ginecomastia y sangrado vaginal anormal con Eplerenona pero no con placebo. Las tasas aumentaron levemente con el aumento en la duración de la terapia.

**Anormalidades de laboratorio:**

*Falla Cardíaca Congestiva Post-Infarto de Miocardio:*

*Creatinina:* Se reportaron aumentos de más de 0.5 mg/dL en 6.5% de los pacientes a los que se les administró Eplerenona y en 4,9% de los que se les administró placebo.

*Potasio:* la hipokalemia fue menos frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento con eplerenona que con placebo. En cambio la hiperkalemia fue más frecuente con eplerenona.

Pacientes con tanto diabetes tipo 2 como con microalbuminuria están en riesgo aumentado de desarrollar hiperkalemia persistente.

Lab. ELEA S.M.C.I.F. y A.  
Dra. Jimena M. Durán  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi  
Apoderada  
DNI 22.693.675



Las tasas de hiperkalemia aumentaron con la disminución de la función renal. En todos los estudios las elevaciones de potasio sérico  $>5.5\text{mEq/L}$  fueron observados en 10.4% de pacientes tratados con Eplerenona con un clearance de creatinina de línea basal calculada  $<70\text{ mL/min}$ , 5.6% de pacientes con clearance de creatinina basal de 70 a 100 mL/min, y 2.6% de pacientes con clearance creatinina basal de  $>100\text{ mL/min}$ .

Sodio: El sodio sérico disminuyó en forma dosis-relacionada. Las disminuciones medias oscilaron desde 0.7 mEq/L con 50 mg diarios a 1.7 mEq/L con 400 mg diarios.

Triglicéridos: Los triglicéridos séricos aumentaron de manera relacionada a dosis. Los aumentos medios oscilaron desde 7.1 mg/dL con 50 mg diarios a 26.6 mg/dL con 400 mg. diarios.

Colesterol: El colesterol sérico aumentó de manera relacionada a dosis. Los cambios medios oscilaron desde una disminución de 0.4 mg/dL con 50 mg diarios a un aumento de 11.6 mg/dL con 400 mg diarios.

Tests de función hepática: La alanina aminotransferasa sérica (ALT) y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) aumentaron de manera relacionada a la dosis. Los incrementos medios oscilaron desde 0.8 U/L con 50 mg diarios a 4.8 U/L con 400 mg diarios para ALT y 3.1 U/L con 50 mg diarios a 11.3 U/L con 400 mg diarios para GGT. Los aumentos en los niveles ALT mayores de 120 U/L (3 veces por sobre el límite de lo normal) fueron reportados en 15/229 pacientes a los que se les administró Eplerenona. No se reportó falla hepática en pacientes recibiendo Eplerenona.

BUN/Creatinina: La creatinina sérica aumentó de manera relacionada a la dosis. Los aumentos medios oscilaron desde 0.01 mg/dL con 50 mg diarios a 0.03 mg/dL con 400 mg diarios.

Ácido úrico: Se reportaron aumentos en el ácido úrico a más de 9 mg/ en 0.3% pacientes a los que se les administró Eplerenona.

A partir de la comercialización de eplerenona se reportaron casos de edema angioneurótico, rash. Es importante tener en cuenta que este tipo de reportes son voluntarios y no siempre se puede establecer relación de causalidad con el producto ni la frecuencia de aparición.

#### Abuso de drogas y dependencia:

No se han reportado casos de sobredosis en humanos con eplerenona. No se observó letalidad en ratones, ratas o perros luego de dosis orales simples que proveyeron exposiciones de  $C_{max}$  por lo menos 25 veces más altas que en los humanos recibiendo eplerenona 100 mg/día. Los perros mostraron emesis, salivación y temblores a una  $C_{max}$  41 veces superior a la  $C_{max}$  terapéutica en humanos, progresando a sedación y convulsiones a mayores exposiciones. La manifestación más similar a la sobredosis humana sería anticipada a ser hipotensión o hiperkalemia. La eplerenona no puede ser removida por hemodiálisis. Se mostró que la eplerenona tiende a ligarse extensivamente al carbón vegetal. Si llegara a ocurrir hipotensión sintomática, el tratamiento de soporte deberá ser instituido. Si se desarrolla hiperkalemia, el tratamiento estándar deberá iniciarse.

#### Sobredosificación:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Lab. ELEA S.A. S.R.L. y A.  
Dra. Jimena M. Durán  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

Verónica Grimoldi

Apoderada  
DNI/22.695.675

Página 7 de 8

5104  
ORIGINAL



**Presentaciones:**

Lanx®EP 25, Eplerenona 25 mg envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Lanx®EP 50, Eplerenona 50 mg envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**Conservación:**

Conservar entre 15° y 30° C, en su envase original al abrigo de la luz.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad autorizada por el M.S.

Certificado N° 52.959


Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 - C.A.B.A.

Dir. Téc.: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

Última revisión: Junio / 2012

500335-00 1-ff-g

  
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.  
Dra. Jímenez, María Belén  
Farmacéutica  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.693

  
Verónica Grimoldi  
Apoderada  
DNI 22.695.675

Página 8 de 8