



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7215

BUENOS AIRES, 05 JUL. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007285-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE EP / EPLERENONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EPLERENONA 25 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 52.612.

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.

VP  
LMA



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

DISPOSICIÓN N° 7215

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE EP / EPLERENONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EPLERENONA 25 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 52.612 y Disposición N° 6833/05, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 59 a 97.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6833/05 los prospectos autorizados por las fojas 59 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

VP  
Sa



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7215

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.612 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

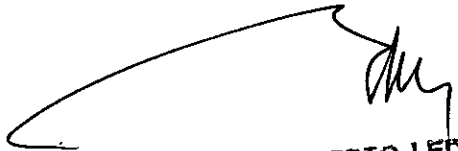
ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007285-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7215

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7215** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.612 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6833/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017722-05-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8334/15.	Prospectos de fs. 59 a 97, corresponde desglosar de fs. 59 a 71.-

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

VP

51



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*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 PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.612 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **05 JUL. 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-007285-16-3

DISPOSICIÓN Nº

**7 2 1 5**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A N M A T.



## PROYECTO DE PROSPECTO

**ALDACTONE EP**  
**EPLERENONA**  
Comprimidos recubiertos

7215  
05 JUL. 2016

Venta bajo receta

Industria Argentina

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ALDACTONE EP contiene:

	25 mg	50 mg
<u>Núcleo del comprimido recubierto:</u>		
Eplerenona	25,0 mg	50,0 mg
Lactosa monohidrato	35,7 mg	71,4 mg
Celulosa microcristalina	15,375 mg	30,75 mg
Croscarmelosa sódica	4,25 mg	8,5 mg
Hipromelosa	2,55 mg	5,1 mg
Lauril sulfato de sodio	0,85 mg	1,7 mg
Talco	0,85 mg	1,7 mg
Estearato de magnesio	0,425 mg	0,85 mg
<u>Recubrimiento del comprimido recubierto:</u>		
Opadry Yellow (Este componente contiene Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 400, Polisorbato 80, Óxido de hierro amarillo y Óxido de hierro rojo)	3,825 mg	7,65 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista específico de la aldosterona.

### INDICACIONES

#### **Insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto de miocardio**

Aldactone EP está indicado como tratamiento de adición a la terapia estándar (incluyendo  $\beta$ -bloqueantes) para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con fracción de eyección del ventrículo izquierdo [(FEVI)  $\leq$  40%] y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente.

#### **Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II de la NYHA):**

Como tratamiento de adición a la terapia estándar óptima para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II de la NYHA) y disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI  $\leq$  30%) (ver Propiedades Farmacocinéticas).

#### **Hipertensión**

Aldactone EP está indicado para el tratamiento de la hipertensión. En estos pacientes, Aldactone EP puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas:

LLD\_Arg\_UKSPC\_24Mar2016\_v1

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la aldosterona, código ATC: C03DA04.

Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes comparada 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 presión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Eplerenona ha demostrado que produce aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, debido a la inhibición de la retroalimentación regulatoria 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.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto de miocardio

En los estudios con dosis variadas en insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de la NYHA), la adición de eplerenona a la terapia estándar causó aumentos esperados dosis dependientes de la aldosterona. De un modo similar, en un subestudio cardiorenal del EPHEMUS, la terapia con eplerenona produjo un aumento significativo de la aldosterona. Estos resultados confirman el bloqueo del receptor mineralocorticoide en estas poblaciones.

Eplerenona se investigó en el Estudio sobre la Eficacia y Supervivencia de Eplerenona en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Post Infarto Agudo de Miocardio (EPHEMUS). EPHEMUS fue un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de tres años de duración, en 6632 sujetos con infarto agudo de miocardio (IAM), disfunción ventricular izquierda [medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ ], y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Dentro del período de 3 a 14 días (promedio 7 días) después de un IAM, los sujetos recibieron eplerenona o placebo además de las terapias estándar con una dosis inicial de 25 mg una vez al día y titulada hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día tras 4 semanas si el potasio sérico era  $< 5,0$  mmol/L. Durante el estudio, los sujetos recibieron tratamiento estándar que incluyó ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ECA (90%),  $\beta$ -bloqueantes (83%), nitratos (72%), diuréticos de asa (66%), o inhibidores de la HMG CoA reductasa (60%).

En el EPHEMUS, las co-variables primarias fueron mortalidad por cualquier causa y la variable combinada de muerte CV u hospitalización CV; el 14,4% de los sujetos tratados con eplerenona y el 16,7% de los sujetos tratados con placebo murieron (todas las causas), mientras que el 26,7% de los pacientes tratados con eplerenona y el 30,0% de los pacientes tratados con placebo reunieron los criterios de la variable combinada de muerte u hospitalización CV. De este modo, en el EPHEMUS, eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 15% (RR 0,85; IC 95%, 0,75-0,96;  $p=0,008$ ) comparado con placebo, principalmente por reducir la mortalidad cardiovascular (CV). El riesgo de muerte CV o de hospitalización 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 las variables de mortalidad por cualquier causa y mortalidad u hospitalización CV fueron un 2,3 y un 3,3%, respectivamente. La eficacia clínica se demostró principalmente cuando se inició la terapia con eplerenona en sujetos  $< 75$  años de edad. Los beneficios del tratamiento en aquellos sujetos con más de 75 años de edad no son claros. La clasificación funcional de la NYHA mejoró o se mantuvo estable en una proporción mayor y estadísticamente significativa de sujetos que recibieron eplerenona comparado con placebo. La incidencia de hipercalemia fue del 3,4% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 2,0% en el grupo placebo ( $p<0,001$ ). La incidencia de hipocalemia fue del 0,5% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 1,5% en el grupo placebo ( $p<0,001$ ).

No se observaron efectos consistentes de eplerenona sobre la frecuencia cardíaca, la duración del QRS, o los intervalos PR o QT, en 147 sujetos sanos en los que se evaluaron los cambios electrocardiográficos durante los estudios farmacocinéticos.

En el estudio EMPHASIS-HF (Eplerenona en el Estudio de Hospitalización y Supervivencia de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Leve) se investigó el efecto de eplerenona, agregada a la terapia estándar, sobre los resultados clínicos en sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves (clasificación funcional II de la NYHA).

Se incluyeron sujetos de por lo menos 55 años de edad con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 30\%$  o FEVI  $\leq 35\%$  en asociación con una duración del complejo QRS  $> 130$  mseg, y que fueron hospitalizados por motivos cardiovasculares (CV) 6 meses antes de la inclusión o presentaron

niveles plasmáticos de péptido natriurético tipo B (BNP) de por lo menos 250 pg/mL o niveles plasmáticos de la porción N-terminal de su molécula precursora (pro-BNP) de por lo menos 500 pg/mL en hombres (750 pg/mL en mujeres). La dosis inicial diaria de eplerenona fue de 25 mg una vez al día y aumentó a 50 mg una vez al día a las 4 semanas de tratamiento si los niveles de potasio sérico eran < 5,0 mmol/L. Por otro lado, si la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada se encontraba entre 30 y 49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis inicial de eplerenona era de 25 mg en días alternos con progresión a 25 mg una vez al día.

Se aleatorizó (doble ciego) un total de 2737 sujetos para recibir tratamiento con eplerenona o placebo incluyendo un tratamiento inicial con diuréticos (85%), inhibidores de la ECA (78%), antagonistas de los receptores de angiotensina II (19%), β-bloqueantes (87%), drogas antitrombóticas (88%), fármacos hipolipemiantes (63%) y glucósidos digitálicos (27%). La FEVI media fue ~ 26% y la duración media del complejo QRS fue ~ 122 mseg. La mayoría de los sujetos (83,4%) habían sido hospitalizados previamente por motivos cardiovasculares dentro de los 6 meses de la aleatorización, y aproximadamente el 50% de ellos fue por insuficiencia cardíaca. Alrededor del 20% de los sujetos tuvo desfibriladores implantables o terapia de resincronización cardíaca.

El punto final primario, muerte por motivos cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca, tuvo lugar en 249 (18,3%) sujetos del grupo de eplerenona y 356 (25,9%) sujetos del grupo placebo (RR 0,63; CI 95%, 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). El efecto de eplerenona sobre los resultados del punto final primario fue congruente en todos los subgrupos preespecificados.

El punto final secundario de mortalidad por cualquier causa tuvo lugar en 171 (12,5%) sujetos del grupo de eplerenona y 213 (15,5%) del grupo placebo (RR 0,76; CI 95%, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Se informó muerte por causas CV en 147 (10,8%) sujetos del grupo de eplerenona y 185 (13,5%) pacientes del grupo placebo (RR 0,76; CI 95%, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Durante el estudio se informó hipercalemia (nivel de potasio sérico > 5,5 mmol/L) en 158 (11,8%) sujetos del grupo de eplerenona y en 96 (7,2%) sujetos del grupo placebo ( $p < 0,001$ ). La hipocalcemia, definida como niveles potásicos séricos < 4,0 mmol/L, fue estadísticamente inferior con eplerenona en comparación con el placebo (38,9% para eplerenona en comparación con 48,4% para placebo,  $p < 0,0001$ ).

### **Población pediátrica**

La eplerenona no se estudió en sujetos pediátricos con insuficiencia cardíaca.

En un estudio realizado en 304 sujetos pediátricos hipertensos (de 4 a 17 años) tratados durante 10 semanas con dosis de eplerenona (desde 25 mg hasta 100 mg por día), que produjeron una exposición similar a la que se estudió en adultos, la eplerenona no redujo la presión arterial de manera efectiva. En este estudio y en un estudio de seguridad realizado en 149 sujetos durante 1 año, la incidencia de los eventos adversos reportados fue similar a la informada en adultos.

La eplerenona no se estudió en sujetos hipertensos menores a 4 años de edad, dado que el estudio en pacientes pediátricos de mayor edad no demostró eficacia.

No se estudiaron los efectos (a largo plazo) sobre el estado hormonal en sujetos pediátricos.

### **Hipertensión**

La eplerenona fue estudiada en 3091 pacientes hipertensos, que incluyeron 46% de mujeres, 14% de personas de raza negra y 22% de personas mayores a 65 años. Los pacientes fueron excluidos si tenían elevado potasio sérico de base (> 5,0 mmol/L) o elevada creatinina sérica de base (en su mayoría > 1,5 mg/dL en hombres y > 1,3 mg/dL en mujeres). Se han realizado estudios monoterápicos a dos dosis fijas, controlados por placebo durante 8 a 12 semanas en pacientes hipertensos para evaluar el efecto antihipertensivo de Aldactone EP y se han randomizado 611 pacientes con eplerenona (rango de dosis de 25 mg a 400 mg diario, en dosis única o dos veces al día) y 140 con placebo. Los pacientes tratados con 50 mg a 200 mg diarios tuvieron una reducción significativa de la presión arterial en posición sentado en el nivel mínimo, con diferencias de 6-13 mmHg (sistólica) y 3-7 mmHg (diastólica) respecto del placebo, efectos que se confirmaron con mediciones ambulatorias de 24 horas.

La reducción de la presión arterial se manifestó después de 2 semanas y el efecto máximo se observó después de 4 semanas de tratamiento. En 6 estudios, al cabo de 8 a 24 semanas de tratamiento, la discontinuación de eplerenona, placebo o control activo produjeron tasas similares de eventos adversos en la semana posterior al retiro. La presión arterial de los pacientes tratados con eplerenona aumentó



en los pacientes que no tomaban otros antihipertensivos, lo cual sugiere que el efecto de la eplerenona se mantuvo de 8 a 24 semanas. En general, los efectos de la eplerenona no se ven afectados por la edad, el sexo o la raza, con excepción de los pacientes hipertensos con renina baja en los cuales en un único estudio se observaron reducciones menores de la presión arterial con eplerenona en los pacientes de raza negra que en los de raza blanca durante el período inicial de ajuste de la dosis.

La eplerenona ha sido estudiada con administración concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueantes de los canales de calcio,  $\beta$ -bloqueantes, e hidroclorotiazida. La eplerenona generalmente produjo sus esperados efectos antihipertensivos cuando se administró de manera concomitante con alguna de estas drogas.

No se observaron efectos consistentes de eplerenona sobre la frecuencia cardíaca, la duración del QRS, o los intervalos PR o QT, en 147 sujetos sanos en los que se evaluaron los cambios electrocardiográficos durante los estudios farmacocinéticos.

### Propiedades Farmacocinéticas:

#### Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de eplerenona es del 69% luego de la administración oral de un comprimido de 100 mg 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 mg a 100 mg y menos proporcionales para dosis por encima de 100 mg. Se alcanza el estado estable en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

#### 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 ( $\pm 7$ ) L. Eplerenona no se une de forma preferente a los glóbulos rojos.

#### Metabolismo:

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

#### Biotransformación:

Se recuperó menos del 5% de la dosis de eplerenona como fármaco inalterado en orina y heces. Después de una única dosis oral del fármaco radiomarcado, 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 de eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas. El clearance plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/hr.

### Poblaciones Especiales:

#### Edad, Sexo y Raza:

Se ha investigado la farmacocinética de eplerenona a una dosis de 100 mg una vez al día en ancianos ( $\geq 65$  años), en hombres, mujeres y en raza negra. No hubo una diferencia significativa en la farmacocinética de eplerenona entre hombres y mujeres. En estado estable, los sujetos ancianos tuvieron un aumento en la  $C_{max}$  (22%) y en el AUC (45%) comparado con los sujetos más jóvenes (18 a 45 años). En estado estacionario, la  $C_{max}$  fue un 19% más baja y el AUC fue un 26% más bajo en los sujetos de raza negra (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### Población pediátrica:

Un modelo farmacocinético de población para concentraciones de eplerenona obtenido a partir de dos estudios en 51 sujetos pediátricos hipertensos con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años identificaron que el peso corporal del paciente tenía un efecto estadísticamente significativo en el volumen de distribución de eplerenona, pero no en su clearance. Se prevee que el volumen de distribución y la exposición máxima de eplerenona en un paciente pediátrico con un peso más elevado serán similares a los de un adulto con un peso corporal similar; en un paciente con peso inferior a 45 kg, el volumen de distribución es aproximadamente un 40% más bajo y se prevee que la exposición máxima será superior a la de un adulto normal. En pacientes pediátricos, el tratamiento con eplerenona se inició con 25 mg una vez al día y se aumentó a 25 mg dos veces al día a las dos semanas y, finalmente, a 50 mg dos veces al día si estaba clínicamente indicado. Con estas dosis, las

concentraciones de eplerenona más altas observadas en pacientes pediátricos no superaron de forma sustancial las concentraciones de los adultos que iniciaron la administración con dosis de 50 mg una vez al día.

**Insuficiencia Renal:**

Se evaluó la farmacocinética de eplerenona 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 estable 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 clearance plasmático de eplerenona y el clearance de creatinina. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

**Insuficiencia Hepática:**

Se ha investigado la farmacocinética de eplerenona 400 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y se ha comparado con sujetos sanos. La  $C_{max}$  y el AUC en estado estable de eplerenona aumentaron en un 3,6% y un 42%, respectivamente (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). Puesto que el empleo de eplerenona no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave, eplerenona está contraindicada en este grupo de pacientes (ver CONTRAINDICACIONES).

**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 estable 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 EPHEBUS indicó que el clearance de eplerenona en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar al de los sujetos ancianos sanos.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Se dispone de las concentraciones de 25 y 50 mg para el ajuste individual de la dosis. La pauta posológica es de 50 mg diarios.

**Insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto 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 y titulada hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico (ver Tabla 1). En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3 - 14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

**Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II de la NYHA):**

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II de la NYHA), el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día y titulada hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico (ver Tabla 1 y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

No debe iniciarse el tratamiento en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico > 5,0 mmol/L (ver CONTRAINDICACIONES).

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.

Tras el inicio, se debe ajustar la dosis basándose en el nivel de potasio sérico como se muestra en la Tabla 1.

**TABLA 1. Ajuste de dosis después del inicio del tratamiento**

Potasio sérico (mmol/L)	Acción	Ajuste de dosis
< 5,0	Aumentar	25 mg cada dos días a 25 mg una vez al día. 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día.



5,0 - 5,4	Mantener	Ningún ajuste de dosis
5,5 - 5,9	Disminuir	50 mg una vez al día a 25 mg una vez al día 25 mg una vez al día a 25 mg cada dos días. 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento.
≥ 6,0	Suspender	No aplica

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 cada dos días siempre que los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

### Hipertensión

La dosis de inicio recomendada de Aldactone EP es 50 mg, una vez al día. El efecto terapéutico completo se obtiene dentro de las 4 semanas. Aquellos pacientes que presenten una respuesta de presión arterial inadecuada a la dosis de 50 mg diarios, la dosis de Aldactone EP debe incrementarse a 50 mg dos veces al día. No se recomiendan dosis mayores a 100 mg de Aldactone EP dado que no resultan en un efecto mayor sobre la presión arterial y, a su vez, están asociadas con un mayor riesgo de hipercalemia (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar el tratamiento 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.

### Población pediátrica

No se determinó la seguridad ni la eficacia de eplerenona en niños y adolescentes. Los datos disponibles en la actualidad se describen en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

### 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 hipercalemia 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 el monitoreo periódico del potasio sérico (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve. Se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico con dosis ajustadas según la Tabla 1.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl (clearance de creatinina) de 30 a 60 mL/min] deben comenzar con 25 mg en días alternos, y la dosis se debe ajustar según el nivel de potasio (ver Tabla 1). Se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

No existe experiencia en pacientes con CrCl  $< 50$  mL/min con insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio. Eplerenona se debe utilizar con precaución en estos pacientes. No se han estudiado dosis superiores a 25 mg diarios en pacientes con CrCl  $< 50$  mL/min.

El uso en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl  $< 30$  mL/min) está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES).

Eplerenona no es dializable.

### Insuficiencia hepática



No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido a la aumentada exposición sistémica a eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se recomienda el monitoreo frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes, especialmente en los ancianos (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

#### Tratamiento concomitante

En caso de tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4, por ejemplo amiodarona, diltiazem y verapamilo, debe empezarse con una dosis inicial de 25 mg diarios. Las dosis no deben superar los 25 mg una vez al día (ver INTERACCIONES).

Eplerenona puede ser administrada con o sin alimentos (ver Propiedades farmacocinéticas).

#### CONTRAINDICACIONES

*Todos los pacientes*

La eplerenona está contraindicada en todos los pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto (ver FÓRMULA),
- nivel de potasio sérico > 5,0 mmol/L al inicio del tratamiento,
- insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>),
- insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C),
- administración concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver INTERACCIONES),
- la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) con eplerenona.

#### *Pacientes en tratamiento para la hipertensión*

La eplerenona está contraindicada en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con:

- Diabetes tipo 2 con microalbuminuria,
- nivel de potasio sérico > 2,0 mmol/L en hombres o > 1,8 mmol/L en mujeres,
- eGFR <30 ml pre minute per 1,73 m<sup>2</sup>, o
- administración concomitante con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amiloride, espironolactona o triamtirene) (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, INTERACCIONES, REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

**Hipercalcemia:** Consistentemente con su mecanismo de acción, eplerenona puede producir hipercalcemia. Se deben monitorear los niveles de potasio sérico en todos los pacientes al inicio del tratamiento y en cualquier cambio de dosis. Posteriormente, se recomienda el monitoreo periódico, especialmente en los pacientes con riesgo de desarrollar hipercalcemia, tales como pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal (ver sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN) y los pacientes con diabetes. No se recomienda el empleo de suplementos de potasio después del inicio de la terapia con eplerenona, debido al aumento del riesgo de hipercalcemia. Una reducción en la dosis de eplerenona ha demostrado que disminuye los niveles de potasio sérico. En un estudio, la adición de hidroclorotiazida a la terapia con eplerenona ha compensado los aumentos en el potasio sérico.

Los pacientes hipertensos que presentaron niveles de creatinina sérica > 2,0 mg/dL (hombres) o > 1,8 mg/dL (mujeres) o clearance de creatinina  $\leq$  50 mL/min no deben ser tratados con eplerenona (ver CONTRAINDICACIONES). Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva posterior a un infarto de miocardio que presentaron niveles de creatinina sérica > 2,0 mg/dL (hombres) o > 1,8 mg/dL (mujeres) o clearance de creatinina  $\leq$  50 mL/min deben ser tratados con eplerenona, con precaución.

Los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva posterior a un infarto de miocardio deben ser tratados con precaución, especialmente aquellos con proteinuria.

El grupo de pacientes del estudio EPHEBUS con diabetes y proteinuria en los análisis de orina basales, presentaron valores aumentados de hipercalcemia comparados con los pacientes diabéticos y con los pacientes con proteinuria (ver REACCIONES ADVERSAS).

Puede aumentar el riesgo de hipercalcemia si se utiliza eplerenona en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y/o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA). La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) no debe utilizarse con eplerenona (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES).

**Deterioro de la función renal:** Se deben monitorear los niveles de potasio regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo la microalbuminuria diabética. El riesgo de hipercalcemia aumenta con la disminución de la función renal. Aunque los datos del EPHEBUS (Estudio sobre la Eficacia y Supervivencia de Eplerenona en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Post Infarto Agudo de Miocardio) en pacientes con diabetes Tipo 2 y microalbuminuria son limitados, se observó un aumento en la aparición de hipercalcemia en este número limitado de pacientes. Por consiguiente, se debe tratar a estos pacientes con cautela. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

**Deterioro de la función hepática:** No se observó ninguna elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mmol/L en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh clase A y B). Se deben monitorear los niveles de electrolitos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El empleo de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluado y por lo tanto, su uso está contraindicado (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

**Inductores del enzima CYP3A4:** No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP3A4 (ver INTERACCIONES).

Durante el tratamiento con eplerenona, se debe evitar la administración de *litio*, *ciclosporina* y *tacrolimus* (ver INTERACCIONES).

**Lactosa:** Los comprimidos recubiertos contienen lactosa y no se deben administrar a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

Estudios preclínicos de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva no revelaron riesgo especial para los humanos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas se observó atrofia de próstata en ratas y perros a niveles de exposición ligeramente superiores a los niveles de exposición clínica. Los cambios prostáticos no fueron asociados con eventos adversos funcionales. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Fertilidad: No se dispone de datos en humanos sobre la fertilidad.

#### **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 embrionfetal, el parto y el desarrollo postnatal (Ver Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad). Se debe prescribir eplerenona con precaución a mujeres embarazadas.

#### **Lactancia materna**

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.

#### **Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Manejar Maquinaria**

LLD\_Arg\_UKSPC\_24Mar2016\_v1

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

No se han realizado estudios sobre el efecto de eplerenona sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Eplerenona no causa somnolencia ni deterioro de la función cognitiva, pero cuando se conduzca un vehículo o se utilice maquinaria, se debe tener presente la posibilidad de la aparición de mareos durante el tratamiento.

### INTERACCIONES

#### **Interacciones farmacodinámicas:**

**Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio:** Debido a un riesgo incrementado de hipercalcemia, no se debe administrar eplerenona a pacientes que reciben otros diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio (ver CONTRAINDICACIONES). Los diuréticos ahorradores de potasio también pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

**Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA):** El uso combinado de eplerenona y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y/o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) puede aumentar el riesgo de hipercalcemia. Se recomienda un monitoreo frecuente del potasio sérico y de la función renal, particularmente en pacientes con riesgo de padecer deterioro de la función renal, por ejemplo, en los ancianos. No se debe utilizar la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) con eplerenona (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

**Litio:** No se han realizado estudios de interacción de eplerenona con litio. Sin embargo, se ha informado toxicidad producida por litio en pacientes que tomaban litio de forma concomitante con diuréticos e inhibidores de la ECA (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se debe evitar la administración conjunta de eplerenona y litio. Si esta combinación es necesaria, se deben monitorear los niveles del litio sérico (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

**Ciclosporina, tacrolimus:** La ciclosporina y el tacrolimus pueden dar lugar a una insuficiencia renal y un aumento del riesgo de hipercalcemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona y ciclosporina o con tacrolimus. Si es necesario, se recomienda un monitoreo frecuente del potasio sérico y de la función renal cuando se administran ciclosporina y/o tacrolimus durante el tratamiento con eplerenona (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** El tratamiento con AINEs puede provocar una insuficiencia renal aguda 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 monitorear para observar la función renal antes de iniciar el tratamiento. La administración de otros antihipertensivos ahorradores de potasio con AINEs ha mostrado reducción del efecto antihipertensivo en algunos pacientes y han resultado en hipercalcemia severa en pacientes con deterioro de la función renal. Por lo tanto, cuando se administra concomitantemente eplerenona con AINEs, los pacientes deben ser observados para determinar si el efecto sobre la presión arterial deseado es alcanzado y deben ser monitoreados sus niveles de potasio sérico.

**Trimetoprima:** La administración concomitante de trimetoprima con eplerenona incrementa el riesgo de hipercalcemia. Se debe realizar un monitoreo del potasio sérico y de la función renal, particularmente en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes ancianos.

**Bloqueantes-Alfa-1 (por ejemplo: prazosin, alfuzosina):** Cuando se combinan los bloqueantes alfa-1 con eplerenona, existe un incremento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural. Se recomienda el monitoreo clínico de la hipotensión postural durante la administración conjunta con el bloqueante alfa-1.

**Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno:** La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede aumentar potencialmente los efectos antihipertensivos y el riesgo de hipotensión postural.

**Glucocorticoides, tetracosactida:** La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede disminuir potencialmente los efectos antihipertensivos (retención de sodio y líquidos).

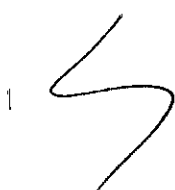
#### **Interacciones farmacocinéticas:**

Estudios in vitro indican que eplerenona no es un inhibidor de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. Eplerenona no es un sustrato ni un inhibidor de la Glicoproteína P.

LLD\_Arg\_UKSPC\_24Mar2016\_v1



Prizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



**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, es decir, 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 la enzima CYP3A4. Un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 200 mg dos veces al día) provocó un incremento del 441% en el AUC de eplerenona (ver CONTRAINDICACIONES). Está contraindicado el uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazadona (ver CONTRAINDICACIONES).

- 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 (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

**Inductores CYP3A4:** La coadministración de St. John's Wort (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 potentes del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, St. John's wort) con eplerenona (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

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

**REACCIONES ADVERSAS**

En dos estudios [Estudio sobre la Eficacia y Supervivencia de Eplerenona en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Post Infarto Agudo de Miocardio (EPHESUS) y Eplerenona en el Estudio de Hospitalización y Supervivencia de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Leve (EMPHASIS-HF)], la incidencia global de eventos adversos informados con eplerenona fue similar a placebo.

*Los eventos adversos que se describen a continuación, son aquellos en los que se sospechó una relación con el tratamiento y que superaron a los del grupo tratado con placebo, o que son graves y significativamente superiores a los del grupo tratado con placebo o que se observaron durante la vigilancia de post-comercialización. Los eventos adversos se enumeran por sistema corporal y por frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:*

*Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )*

*Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )*

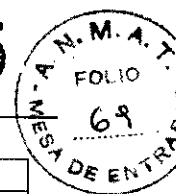
*Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )*

*Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )*

*Muy rara ( $< 1/10.000$ )*

*Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).*

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones <i>Poco frecuente</i>	pielonefritis, faringitis, infección
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático <i>Poco frecuente</i>	eosinofilia
Trastornos endócrinos	



<i>Poco frecuente</i>	hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b> <i>Frecuente</i>	hipercalcemia (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS), hipercolesterolemia hiponatremia, deshidratación, hipertrigliceridemia
<i>Poco frecuente</i>	
<b>Trastornos psiquiátricos</b> <i>Frecuente</i>	insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i>	mareos, síncope, cefalea hipoestesia
<b>Trastornos cardíacos</b> <i>Frecuente</i>	insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular taquicardia
<i>Poco frecuente</i>	
<b>Trastornos vasculares</b> <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i>	hipotensión trombosis arterial de extremidades, hipotensión ortostática
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> <i>Frecuente</i>	tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b> <i>Frecuente</i>	diarrea, náuseas, constipación, vómitos flatulencia
<i>Poco frecuente</i>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i>	erupción, prurito hiperhidrosis, angioedema
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo</b> <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i>	espasmos musculares, dolor de espalda dolor músculo-esquelético
<b>Trastornos renales y urinarios</b> <i>Frecuente</i>	insuficiencia renal (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)
<b>Trastornos hepatobiliares</b> <i>Poco frecuente</i>	colecistitis
<b>Trastornos del sistema reproductivo y mamario</b> <i>Poco frecuente</i>	ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> <i>Frecuente</i> <i>Poco frecuente</i>	astenia malestar
<b>Exploraciones complementarias</b> <i>Frecuente</i>	aumento de la urea sérica, aumento de la creatinina sérica disminución del receptor del factor de crecimiento, aumento de la glucemia
<i>Poco frecuente</i>	

En el estudio EPHEBUS, hubo numéricamente más casos de accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes muy ancianos ( $\geq 75$  años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (30)

LLD\_Arg\_UKSPC\_24Mar2016\_v1

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



frente al grupo placebo (22). En el estudio EMPHASIS-HF hubo 9 casos de accidente cerebrovascular en los pacientes ancianos ( $\geq 75$  años) del grupo de eplerenona y 8 del grupo placebo.

### Hipertensión

Los siguientes eventos adversos han sido observados en las ramas monoterápicas de los cuatro estudios clínicos controlados por placebo realizados en pacientes con hipertensión que recibieron 25 a 400 mg de eplerenona. Los eventos mayores a 1% y mayores que placebo se describen a continuación.

Nota: Los eventos adversos que son muy generales para ser informativos o que son muy frecuentes en la población tratada, son excluidos.

*Trastornos del metabolismo y nutrición: Frecuente:* hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

*Trastornos del sistema nervioso: Frecuente:* mareos.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuente:* tos.

*Trastornos gastrointestinales: Frecuente:* dolor abdominal, diarrea.

*Trastornos hepatobiliares: Frecuente:* aumento de GGT, aumento de SGPT.

*Trastornos renales y urinarios: Frecuente:* albuminuria.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuente:* fatiga.

*Infecciones e infestaciones: Frecuente:* síntomas gripales.

Adicionalmente, los siguientes eventos fueron reportados en estudios clínicos:

*Trastornos del metabolismo y nutrición: Frecuente:* hipercalemia.

*Exploraciones complementarias:* aumento de BUN, aumento de creatinina, disminución de sodio.

### Experiencia Post -Comercialización:

Durante la experiencia post-comercialización, los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados:

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* rash, angioedema.

### Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite continuar monitoreando el equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten todas las sospechas de reacciones adversas a la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacofarmacovigilancia.asp>

### SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha informado ningún caso de eventos adversos asociados con sobredosis de eplerenona en humanos. La manifestación de sobredosis más probable sería la hipotensión o la hipercalemia. Eplerenona no se elimina por medio de la hemodiálisis. Eplerenona ha demostrado que se une de forma considerable al carbón. Si ocurriera algún episodio de hipotensión, se debería iniciar tratamiento de soporte. Si se desarrollase hipercalemia, se debería iniciar un tratamiento estándar.

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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos para ambas concentraciones.

### CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente no mayor de 25 °C.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

LLD\_Arg\_UKSPC\_24Mar2016\_v1

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

7215



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.612

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión: .../.../...  
LPD: 24/Mar/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

**En Uruguay:**

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollatí 1474 of. 302 - Montevideo  
DT QF Laura Conti

A large, stylized handwritten mark or signature, possibly a stylized 'S' or a similar symbol.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Verónica Paula Simunic".

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal