



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

5356

BUENOS AIRES, 14 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003919-10-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

07

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

4/7



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5356**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

[Firma manuscrita]



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N°

5356

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EPLERENONA TEMIS y nombre/s genérico/s EPLERENONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

U
.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° **5356**

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

5



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° **5356**

confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo;
cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-003919-10-8

DISPOSICIÓN N°:

5356

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5356

Nombre comercial: EPLERENONA TEMIS

Nombre/s genérico/s: EPLERENONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.: Zepita 3178

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EPLERENONA TEMIS 25MG.

Clasificación ATC: C03DAO4.

Indicación/es autorizada/s : EPLERENONA ESTA INDICADO, AÑADIDO A LA TERAPIA ESTANDAR INCLUYENDO BETA-BLOQUEANTES, PARA

U?



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5356

REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON DISFUNCION
VENTRICULAR IZQUIERDA ($FEVI \leq 40\%$) Y SIGNOS CLINICOS DE
INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUES DE UN INFARTO DE MIOCARDIO
RECIENTE.

Concentración/es: 25 MG de EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.8 MG, LAURILSULFATO DE
SODIO 2.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 8 MG, CELULOSA
MICROCRISTALINA 13.2 MG, POLIETILENGLICOL 6000 8.5 MG, DIOXIDO
DE SILICIO COLOIDAL 0.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 40.46 MG,
AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 0.04 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: 10, 30 y 60 Comprimidos

Contenido por unidad de venta: 10, 30 y 60 Comprimidos

Período de vida Útil: 36 meses.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

3358

Forma de conservación: Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS .

Nombre Comercial: EPLERENONA TEMIS 50MG.

Clasificación ATC: C03DA04 .

Indicación/es autorizada/s : EPLERENONA ESTA INDICADO, AÑADIDO A LA TERAPIA ESTANDAR INCLUYENDO BETA-BLOQUEANTES, PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON DISFUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA ($FEVI \leq 40\%$) Y SIGNOS CLINICOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUES DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 50 MG de EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.6 MG, LAURILSULFATO DE SODIO 5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 16 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 26.4 MG, POLIETILENGLICOL 6000 17 MG, DIOXIDO



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DE SILICIO COLOIDAL 1 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 80.92 MG,
AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 0.08 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: 10, 30 y 60 Comprimidos

Contenido por unidad de venta: 10, 30 y 60 Comprimidos

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

5 3 5 6

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

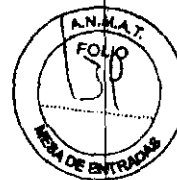
DISPOSICIÓN ANMAT N°

5356

Orsingher

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

PROYECTO DE RÓTULO
EPLERENONA TEMIS 25 mg
EPLERENONA
Comprimidos



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10, 30 y 60 comprimidos.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de 25 mg contiene:

Eplerenona 25 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina,
Croscarmelosa sódica, Polietilenglicol 6000,
Laurilsulfato de sódio, Amarillo Quinolina L.A.,
Dióxido de silicio colidal, Estearato de magnesio.... c.s.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura inferior a 30°C


MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

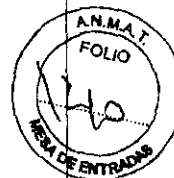
ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178,
(C1285ABF) CIUDAD DE Bs As, REPUBLICA ARGENTINA

DIRECCION TECNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

Lote N° Fecha de vencimiento:.....


LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APCORDERADA
M.N. N°12015

PROYECTO DE RÓTULO
EPLERENONA TEMIS 50 mg
EPLERENONA
Comprimidos



5356

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10, 30 y 60 comprimidos.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de 50 mg contiene:

Eplerenona 50 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina,
Croscarmelosa sódica, Polietilenglicol 6000,
Laurilsulfato de sódio, Amarillo Quinolina L.A.,
Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio... c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura inferior a 30°C


MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178,
(C1285ABF) CIUDAD DE Bs As, REPUBLICA ARGENTINA

DIRECCION TECNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

Lote N° Fecha de vencimiento:.....


LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TECNICA-APODERADA
M.N. N°12015

PROYECTO DE PROSPECTO
EPLERENONA TEMIS
EPLERENONA
Comprimidos



VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:

	<u>25 mg</u>	<u>50 mg</u>
Eplerenona	25,00 mg	50,00 mg
Excipientes:		
Lactosa monohidrato	40,46 mg	80,92 mg
Celulosa microcristalina	13,20 mg	26,40 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg	16,00 mg
Polietilenglicol 6000	8,50 mg	17,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,50 mg	5,00 mg
Amarillo Quinolina L.A.	0,04 mg	0,08 mg
Estearato de magnesio	1,80 mg	3,60 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg	1,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antagonistas de la aldosterona. Código ATC: C03DA04.

INDICACIONES

Eplerenona está indicado, añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI \leq 40 %) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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.

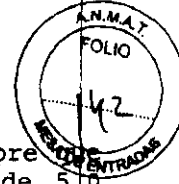
No debe iniciarse el tratamiento con Eplerenona en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico $>$ 5,0 mmol/L.

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

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. La dosis de mantenimiento recomendada de Eplerenona es de 50 mg una vez al día.

La dosis se debe ajustar basándose en el nivel de potasio sérico según el siguiente esquema:

- Potasio sérico $<$ 5,0 mmol/L: Aumentar la dosis inicial de 25 mg al doble o disminuir el intervalo de dosificación a una vez por día en caso que estuviese indicada cada 48 horas.
- Potasio sérico 5,0 - 5,4 mmol/L: no es necesario ajuste de dosis.
- Potasio sérico 5,5 - 5,9 mmol/L: disminuir la dosis a la mitad o aumentar el intervalo interdosis al doble (en lugar de una vez al día, administrarlo cada 48 horas). En pacientes que se encontraban con dosis de 25 mg cada 48 horas suspender el tratamiento.
- Potasio sérico \geq 6,0 mmol/L: suspender el tratamiento. 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 los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

Eplerenona puede ser administrada con o sin alimentos

Niños y adolescentes: No hay datos para recomendar el empleo de Eplerenona en la población pediátrica y por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

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 se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico. 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 la monitorización frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes, especialmente en los ancianos.

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 al día. Las dosis no deben superar los 25 mg al día.

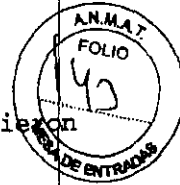
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia:

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 tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Eplerenona se investigó en el estudio sobre la eficacia y supervivencia de Eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio (EPHESUS). EPHESUS fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración, en 6632 pacientes 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 periodo de 3-14 días después de un IAM, los pacientes recibieron Eplerenona o placebo además de las terapias estándar con una dosis inicial de 25 mg una vez al día e incrementando hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día. En este estudio, la 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 pacientes <75 años de edad. Los beneficios del tratamiento en aquellos pacientes 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

5356



estadísticamente significativa de pacientes que recibieron Eplerenona comparado con placebo.

Farmacocinética

Absorción y Distribución: Se desconoce 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. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

La 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.

Metabolismo y Excreción: El metabolismo de Eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en el plasma humano. 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 semivida de eliminación de Eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/h.

5356

CONTRAINDICACIONES:

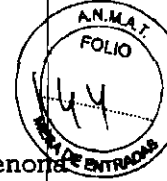
- Hipersensibilidad a Eplerenona o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con nivel de potasio sérico > 5,0 mmol/L al inicio del tratamiento.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina < 50 mL/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase 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).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Deterioro de la función renal: Se deben monitorizar los niveles de potasio regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo la microalbuminuria diabética. El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Aunque los datos del EPHEBUS en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria son limitados, se observó un aumento en la aparición de hiperpotasemia en este número limitado de pacientes. Por consiguiente, se debe tratar a estos pacientes con cautela. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Hiperpotasemia: Consistentemente con su mecanismo de acción, Eplerenona puede producir hiperpotasemia. 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) con insuficiencia renal 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 hiperpotasemia. Una reducción en la dosis de Eplerenona ha demostrado disminuir los niveles de potasio sérico.

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 monitorizar 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



114 56

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 embriofetal, el parto y el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se debe prescribir Eplerenona con precaución a mujeres embarazadas.

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: 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 hiperpotasemia, no se debe administrar Eplerenona a pacientes que reciben diuréticos ahorradores de potasio y/o suplementos de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

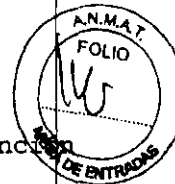
Litio: No se han realizado estudios de interacción de Eplerenona con litio. Sin embargo, se ha descrito toxicidad producida por litio en pacientes que tomaban litio de forma concomitante con diuréticos e inhibidores de la ECA. Se debe evitar la administración conjunta de Eplerenona y litio. Si esta combinación es necesaria, se deben monitorizar los niveles del litio sérico con frecuencia.

Ciclosporina, tacrolimús: La ciclosporina y el tacrolimús pueden dar lugar a una insuficiencia renal y un aumento del riesgo de hiperpotasemia. Debe evitarse el uso concomitante de Eplerenona y ciclosporina o tacrolimús con Eplerenona. Si es necesario, se recomienda una monitorización frecuente del potasio sérico y de la función renal cuando se administran ciclosporina y/o tacrolimús durante el tratamiento con Eplerenona.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): 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.

Trimetoprima: La administración concomitante de trimetoprima 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.

Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI): La administración conjunta de Eplerenona e inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II se debe realizar con precaución. La combinación de Eplerenona con estos fármacos puede incrementar el riesgo de hiperpotasemia en pacientes con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal, por ejemplo, en los ancianos. Se recomienda



5356

una monitorización frecuente del potasio sérico y de la función renal.

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.

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.

EFECTOS COLATERALES Y SECUNDARIOS:

Los acontecimientos adversos que se describen a continuación, son aquellos observados en el estudio Ephesus para los que se sospechó una relación causal con el tratamiento y que superaron a los del grupo tratado con placebo o que fueron graves y significativamente más frecuentes que en el grupo tratado con placebo, junto a los observados durante la experiencia postcomercialización.

Los acontecimientos adversos se clasifican por sistema corporal y según su frecuencia absoluta.

Las frecuencias se definen como: frecuente > 1/100, < 1/10; poco frecuente > 1/1000, < 1/100.

Infecciones e infestaciones: Poco frecuente: pielonefritis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuente: eosinofilia.

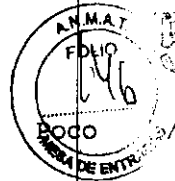
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuente: hiperpotasemia. Poco frecuente: hiponatremia, deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuente: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuente: mareos. Poco frecuente: cefalea.

Trastornos cardíacos: Poco frecuente: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda, fibrilación auricular.

Trastornos vasculares: Frecuente: hipotensión. Poco frecuente: trombosis arterial de miembros inferiores, hipotensión postural



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuente: faringitis.
Trastornos gastrointestinales: Frecuente: diarrea, náuseas
Poco frecuente: vómitos, flatulencia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuente: exantema. Poco frecuente: prurito, aumento de sudoración.
Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuente: dolor de espalda, calambres en los miembros inferiores
Trastornos renales y urinarios. Frecuente: función renal anormal

SOBREDOSIS:

No se ha descrito ningún caso de sobredosis humana con Eplerenona. La manifestación de sobredosis más probable sería la hipotensión o la hiperpotasemia. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis. 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. Ante la eventualidad de una posible sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. A. Posadas - Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata (0221) 451-5555.

PRESENTACIÓN:

Eplerenona Temis 25 mg: envases por 10, 30 y 60 comprimidos.

Eplerenona Temis 50 mg: envases por 10, 30 y 60 comprimidos.


MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178, (1285) Capital Federal

DIRECCION TECNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: .../.../...


LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M. N. N°12015



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-003919-10-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5356, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial EPLERENONA TEMIS

Nombre/s genérico/s EPLERENONA

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.: Zepita 3178

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

U)

7



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Nombre Comercial: EPLERENONA TEMIS 25MG.

Clasificación ATC: C03DAO4.

Indicación/es autorizada/s : EPLERENONA ESTA INDICADO, AÑADIDO A LA TERAPIA ESTANDAR INCLUYENDO BETA-BLOQUEANTES, PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON DISFUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA ($FEVI \leq 40\%$) Y SIGNOS CLINICOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUES DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 25 MG de EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EPLERENONA 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.8 MG, LAURILSULFATO DE SODIO 2.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 8 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 13.2 MG, POLIETILENGLICOL 6000 8.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 40.46 MG, AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 0.04 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: 10, 30 y 60 Comprimidos

Contenido por unidad de venta: 10, 30 y 60 Comprimidos

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS .

Nombre Comercial: EPLERENONA TEMIS 50MG.

Clasificación ATC: C03DA04 .

Indicación/es autorizada/s : EPLERENONA ESTA INDICADO, AÑADIDO A LA TERAPIA ESTANDAR INCLUYENDO BETA-BLOQUEANTES, PARA REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ESTABLES CON DISFUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA (FEVI \leq 40%) Y SIGNOS CLINICOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUES DE UN INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE.

Concentración/es: 50 MG de EPLERENONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Genérico/s: EPLERENONA 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.6 MG, LAURILSULFATO DE SODIO 5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 16 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 26.4 MG, POLIETILENGLICOL 6000 17 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 80.92 MG, AMARILLO DE QUINOLEINA L.A. 0.08 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC - PVDC BLANCO / ALUMINIO

Presentación: 10, 30 y 60 Comprimidos

Contenido por unidad de venta: 10, 30 y 60 Comprimidos

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado N°

U: **55792**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **14 SEP 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5356

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