



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 5 4 6 6

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012680-10-6 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, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 52612

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones ANMAT N° 5904/96 y 2349/97.

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.

Que a fojas 83 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 5 4 6 6

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de Prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE EP / EPLERENONA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 52612 y Disposición N° 6833/05, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 34 a 60.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6833/05 los prospectos autorizados, por las fojas 34 a 42, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

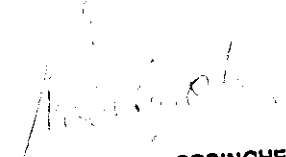
ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52612 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-012680-10-6.

DISPOSICION N° 5 4 6 6

CA


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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5466** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52612 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, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Tramitado por expediente N° 1-47-17722-05-1.

DATO A MODIFICAR	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Se autorizan los Prospectos de fojas 34 a 60. Se desglosan los Prospectos de fojas 34 a 42.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 52612 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **16 SEP 2010** del mes de de 2010.

Expediente N° 1-0047-0000-012680-10-6.

DISPOSICIÓN N° **5466**

CA


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

PROYECTO DE PROSPECTO
ALDACTONE EP
EPLERENONA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

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

La eplerenona está indicada como tratamiento de adición a la terapia estándar (incluyendo β -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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

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.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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.

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 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 (promedio 7 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 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 pacientes recibieron tratamiento estándar que incluyó ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ECA (90%), β -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 pacientes tratados con eplerenona y el 16,7% de los pacientes 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 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 estadísticamente significativa de pacientes 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.

Propiedades Farmacocinéticas:

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 curva (AUC) son proporcionales a la dosis, para dosis de 10 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.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

Metabolismo y Excreción:

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.

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 (≥ 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 bajo y el AUC fue un 26% más bajo en los sujetos de raza negra (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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 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.

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

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de dosis. Posteriormente, el potasio sérico se debe valorar periódicamente según necesidad.

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	N/A

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.

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 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 (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

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).


VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes (ver FÓRMULA).
- Pacientes con nivel de potasio sérico > 5,0 mmol/L al inicio del tratamiento.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración 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) (ver INTERACCIONES).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipercalemia: Consistentemente con su mecanismo de acción, eplerenona puede producir hipercalemia. 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 hipercalemia, tales como pacientes (ancianos) 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 hipercalemia. 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.

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 hipercalemia aumenta con la disminución de la función renal. Aunque los datos del EPHESUS en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria son limitados, se observó un aumento en la aparición de hipercalemia 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 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.

Embarazo

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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 Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad). 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 Manejar Maquinaria

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 hipercalemia, no se debe administrar eplerenona a pacientes que reciben diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio (ver CONTRAINDICACIONES). Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

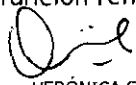
Litio: No se han realizado estudios de interacción de eplerenona con litio. Sin embargo, se ha informado toxicidad producida por litio en pacientes que tomaban litio de forma concomitante con diuréticos e inhibidores de la ECA (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se debe evitar la administración conjunta 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 hipercalemia. 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.

Trimetoprima: La administración concomitante de trimetoprima con eplerenona incrementa el riesgo de hipercalemia. Se debe realizar un monitoreo 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 hipercalemia en pacientes con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal, por ejemplo, en los ancianos. Se recomienda un monitoreo frecuente del potasio sérico y de la función renal.


VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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 las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. Eplerenona no es un sustrato ni un inhibidor de la Glicoproteína P.

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 el estudio sobre la eficacia y supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio (EPHESUS) tratados con eplerenona, la incidencia global de eventos adversos informados con eplerenona (78,9%) fue similar a placebo (79,5%). El porcentaje de discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos en estos estudios fue de un 4,4% para los pacientes en tratamiento con eplerenona y de un 4,3% para los pacientes que tomaron placebo.

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Los eventos adversos que se describen a continuación, observados en el estudio EPHEBUS, 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.

Los eventos 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 del sistema sanguíneo y linfático: *Poco frecuente:* eosinofilia.

Trastornos del metabolismo y nutrición: *Frecuente:* hipercalemia, *Poco frecuente:* deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: *Poco frecuente:* insomnio.

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

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Poco frecuente:* faringitis.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuente:* diarrea, náuseas; *Poco frecuente:* flatulencia, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuente:* rash; *Poco frecuente:* prurito, aumento de sudoración; *Desconocido:* angioedema.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: *Poco frecuente:* dolor de espalda, calambres en los miembros inferiores.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuente:* función renal anormal.

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: *Poco frecuente:* ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Poco frecuente:* astenia, malestar.

Exploraciones complementarias: *Poco frecuente:* aumento de BUN, aumento de creatinina.

En el estudio EPHEBUS, hubo numéricamente más casos de accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes ancianos (≥ 75 años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (30) frente al grupo placebo (22).

SOBREDOSIFICACIÓN

VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

No se ha informado ningún caso de sobredosis humana con eplerenona. 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 10, 20, 28, 30, 50, 100 y 200 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.

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

Elaborado por: PFIZER PHARMACEUTICALS LLC, PUERTO RICO, EE.UU.

Importado por PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, C1426DXS, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

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

LPD: 19/Noviembre/2009

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



VERÓNICA SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.