



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6385**

BUENOS AIRES, 21 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012584-11-7 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 25 mg; 50 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6 3 8 5**

Que a fojas 96 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALDACTONE EP / EPLERENONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg; 50 mg, aprobada por Certificado Nº 52.612 y Disposición Nº 6833/05, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 39 a 71.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6833/05 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 6385

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.612 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

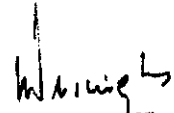
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012584-11-7

DISPOSICIÓN Nº

nc

6385


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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6385** 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 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° 5466/10.- | Prospectos de fs. 39 a 71, corresponde desglosar de fs. 39 a 49.- |

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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 N° 52.612 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **21 SEP 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-012584-11-7

DISPOSICIÓN N°

nc

6385

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

1



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


Insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto de miocardio

Aldactone EP está indicado 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.

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


SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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.

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 EPHEUS, 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 (EPHEUS). EPHEUS 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 período 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 EPHEUS, 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 EPHEUS, 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 hipocalcemia fue del 0,5% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 1,5% en el grupo placebo ($p<0,001$).

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 $> 1,5$

SANDRA J. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APOYERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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 mm Hg (sistólica) y 3-7 mm Hg (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, betabloqueantes, 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 y Distribución:

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 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.

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 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 (\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 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.

Insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto de miocardio

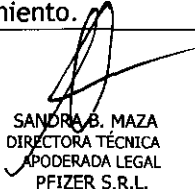
La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día y titulada hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico (ver Tabla 1). En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3 - 14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

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

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. |


SANDRA B. MAIZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



| | | |
|------------|-----------|-----------|
| $\geq 6,0$ | 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.

Niños y adolescentes

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

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

La eplerenona no ha sido estudiada en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca.

Ancianos

Debido al deterioro de la función renal relacionado con la edad, el riesgo de hipercalemia está aumentado en los ancianos. 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).

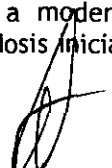
Eplerenona no es dializable.

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).


SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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 componentes (ver FÓRMULA),
- nivel de potasio sérico > 5,5 mmol/L al inicio del tratamiento,
- depuración de creatinina \leq 30 mL/min,
- insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), o
- administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver INTERACCIONES).

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,
- depuración de creatinina < 50 mL/min, 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

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.

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 EPHEMUS con diabetes y proteinuria en los análisis de orina basales, presentaron valores aumentados de hipercalemia comparados con los pacientes diabéticos y con los pacientes con proteinuria (ver REACCIONES ADVERSAS).

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 EPHEMUS 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

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.

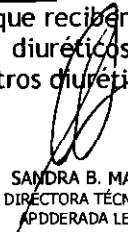
Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Manejar Maquinaria

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.


SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APDDERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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 han 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.

Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII): 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 hipercalcemia 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.

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:


SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



- 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

Insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto de miocardio

En el estudio sobre la eficacia y sobrevida 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.

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

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: *Poco frecuente:* eosinofilia.

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

Trastornos psiquiátricos: *Poco frecuente:* insomnio.

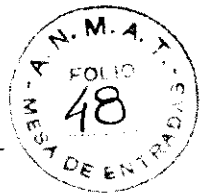
Trastornos del sistema nervioso: *Frecuente:* mareos, *Poco frecuente:* cefalea.

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.

SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Poco frecuente:* prurito, aumento de sudoración.

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, sangrado vaginal anormal.

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

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

Infecciones e infestaciones: *Poco frecuente:* pielonefritis.

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).

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


SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
ABOGADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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 reported:

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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: 9/Mayo/2011

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

SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.