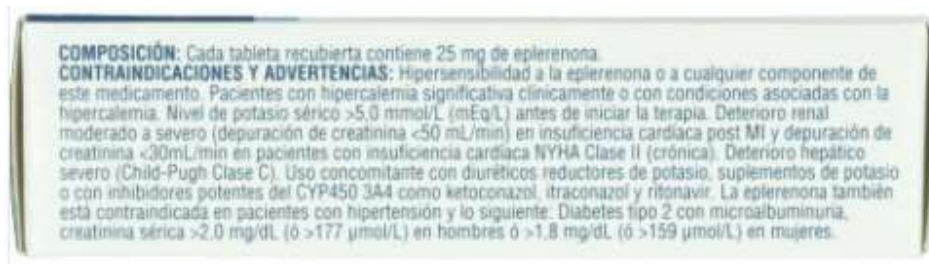


Inspra Eplerenona 25 mg Caja x 30 Comprimidos Recubiertos





INSpra® Comprimidos Recubiertos

Laboratorio: PFIZER

Drogas:

- Eplerenona

Acciones:

- Aparato Circulatorio: Antihipertensivos

Acciones:

- Inspra® 25 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Eplerona 25 mg. **Inspra® 50 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Eplerona 50 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Titanio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa (3 cp), Hipromelosa 2910, Lactosa Monohidrato, Laurilsulfato de Sodio, Macrogol 400, Óxido de Hierro Amarillo, Óxido de Hierro Rojo, Polisorbato 80, Talco, c.s.
- Hipertensión:** La eplerenona está indicada para el tratamiento de la hipertensión. En estos pacientes, la eplerenona se puede usar sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos. **Insuficiencia cardíaca-post infarto al miocardio (IM):** La eplerenona está indicada, además de la terapia estándar, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [LVEF] $\leq 40\%$) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca después de un infarto al miocardio reciente. **Insuficiencia cardíaca New York Heart Disease Association (NYHA) Clase II (crónica):** La eplerenona está indicada, además de la terapia óptima estándar, para reducir el riesgo de mortalidad y



morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica) y disfunción sistólica ventricular izquierda (LVEF $\leq$ 35%).

- Para el ajuste individual de la dosis, están disponibles las concentraciones de 25 mg y 50 mg. El régimen de dosis máxima es de 50 mg al día para insuficiencia cardíaca y 100 mg al día para hipertensión. **Hipertensión:** La eplerenona se puede tomar sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos. La dosis inicial recomendada de eplerenona es de 50 mg administrados 1 vez al día. Si la presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis de eplerenona se puede incrementar a 100 mg al día. **Insuficiencia cardíaca - post IM:** La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg 1 vez al día. El tratamiento se debe iniciar con 25 mg 1 vez al día y ajustarse en un paso a la dosis objetivo de 50 mg 1 vez al día, preferiblemente en un lapso de 4 semanas, teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico (ver la Tabla 1). Después de empezar, se debe ajustar la dosis en base al nivel de potasio sérico como se muestra en la Tabla 1. **Insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica):** Para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica NYHA Clase II, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 25 mg 1 vez al día y ajustarse para la dosis objetivo de 50 mg 1 vez al día, preferiblemente en un lapso de 4 semanas; teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico **Tabla 1: Tabla de ajuste de dosis en insuficiencia cardíaca - Post IM:** *Potasio sérico (mmol/l o mEq/l)/Acción/Ajuste de la dosis.* < 5.0: Aumentar. 25 mg EOD a 25 mg OD 25 mg OD a 50 mg OD. 5.0-5.4: Mantener. Ningún ajuste de dosis. 5.5-5.9: *Disminuir.* 50 mg OD a 25 mg OD 25 mg OD a 25 mg EOD 25 mg EOD a suspensión. 6.0: Suspender. N/A. EOD (cada día de por medio), OD (1 vez al día). Después de la suspensión de eplerenona debido a los niveles de potasio sérico de $\geq$ 6.0 mmol/l (o $\geq$ 6.0 mEq/l), se puede volver a administrar eplerenona a una dosis de 25 mg cada 2 días cuando los niveles de potasio hayan caído por debajo de 5.0 mmol/l (o 5.0 mEq/L). **Consideraciones generales:** *Potasio:* El potasio sérico debe ser medido antes de iniciarse la terapia con eplerenona, dentro de la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de la dosis. Después de eso se debe evaluar el potasio sérico periódicamente. **Alimentos:** La eplerenona se puede administrar con o sin alimentos. **Administración concomitante con medicamentos inhibidores de CYP3A4:** Los pacientes que reciben inhibidores leves a moderados del CYP3A4, como eritromicina, saquinavir, verapamilo y fluconazol deben recibir una dosis de 25 mg 1 vez al día. **Poblaciones especiales y consideraciones especiales para la dosificación:** *Uso en deterioro hepático:* Deterioro hepático leve a moderado: No es necesario ajustar la dosis inicial *Uso en deterioro renal:* No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con deterioro renal leve. Las tasas de hipercalemia aumentan con el deterioro de la función renal. Se recomienda el control periódico del potasio sérico con ajuste de las dosis de acuerdo con la Tabla 1. Los pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica) y con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-60 ml/min) deben comenzar con una dosis de 25 mg cada día de por medio, y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el nivel de potasio (ver Tabla 1). Se recomienda el control periódico del potasio sérico. En pacientes con insuficiencia cardíaca post-IM, no hay experiencia con CrCl <50 ml/min. El uso de eplerenona en estos pacientes debe hacerse con precaución. Las dosis superiores a 25 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes con CrCl <50 ml/min. El uso en los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) está contraindicado. La eplerenona no es dializable. En pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada a grave o con diabetes Tipo 2 con microalbuminuria. **Uso en ancianos:** No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada. **Uso en niños:** La eplerenona no se ha estudiado en pacientes hipertensos de menos de 4 años de edad debido a que el estudio en pacientes pediátricos mayores no demostró eficacia. La seguridad y la eficacia de la eplerenona no se han estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca.
- **Hipertensión:** Los siguientes eventos adversos son aquellos en los que se sospecha tienen relación con el tratamiento y son las ramas de la monoterapia de 4 estudios clínicos controlados por placebo en pacientes con hipertensión que fueron tratados con 25 a 400



mg de eplerenona. A continuación se proporcionan los eventos con incidencia mayor al 1% y mayores que el placebo. **Nota:** No se incluyen los eventos adversos que son demasiado generales para ser informativos o que son muy comunes en la población tratada. **Sistema de clasificación de órganos:** *Común* $\geq 1/100$ a $< 1/10$. **Infecciones e infestaciones:** enfermedad tipo influenza. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipercalcemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia. **Trastornos del sistema nervioso:** mareo. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos. **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, diarrea. **Trastornos hepatobiliares:** gamma glutamil transferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada. **Trastornos renales y urinarios:** albuminuria. **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** fatiga. **Insuficiencia cardíaca post IM e insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica):** En 2 estudios (Estudio sobre la eficacia y la supervivencia con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio [EPHESUS] y eplerenona en el estudio de hospitalizaciones y supervivencia de pacientes leves con insuficiencia cardíaca [EMPHASIS-HF]), la incidencia global de eventos adversos y la tasa de interrupción debido a eventos adversos reportados con eplerenona fue similar a la del placebo. El efecto adverso más frecuente reportado en los estudios EPHESUS y EMPHASIS-HF fue la hipercalcemia con una tasa de incidencia del 3.4% y del 8.7% para eplerenona, respectivamente. **Los eventos adversos reportados a continuación son los que tienen relación sospechosa con el tratamiento. Los efectos adversos se listan por sistema corporal y frecuencia absoluta. Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM):** **Sistema de clasificación de órganos:** *Común:* $\geq 1/100$ a $< 1/10$. *Poco común:* $\geq 1/1000$ a $< 1/100$. *Frecuencia no conocida:* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones:** *Común:* infección. *Poco común:* faringitis. **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** *Poco común:* eosinofilia. **Trastornos endocrinos:** *Poco común:* hipotiroidismo. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *Común:* hipercalcemia, deshidratación. *Poco común:* hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia. **Trastornos psiquiátricos:** *Poco común:* insomnio. **Trastornos del sistema nervioso:** *Común:* Síncope, mareos. *Poco común:* dolor de cabeza, hipoestesia. **Trastornos cardíacos:** *Común:* infarto al miocardio. *Poco común:* insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular. **Trastornos vasculares:** *Común:* hipotensión. *Poco común:* hipotensión ortostática. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Común:* tos. **Trastornos gastrointestinales:** *Común:* diarrea, náuseas, estreñimiento. *Poco común:* flatulencia, vómitos. **Trastornos hepatobiliares:** *Poco común:* colecistitis. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Común:* prurito. *Poco común:* hiperhidrosis. *Frecuencia no conocida:* angioedema*, erupción cutánea*. **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:** *Común:* espasmos musculares, dolor musculoesquelético. *Poco común:* dolor de espalda. **Trastornos renales y urinarios:** *Común:* insuficiencia renal. **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** *Poco común:* astenia, malestar. **Investigaciones:** *Poco común:* aumento de urea en sangre creatinina elevada en sangre, receptor del factor de crecimiento epidérmico disminuido, glucosa en sangre aumentada. *RAM identificada en forma posterior a la comercialización.

- **Hipercalcemia:** La eplerenona está asociada con un mayor riesgo de hipercalcemia. Este riesgo se puede minimizar mediante la selección de pacientes, evitando ciertos tratamientos concomitantes, y mediante el control. Por lo general, la eplerenona no debe ser administrada a pacientes que estén recibiendo suplementos de potasio. Los niveles de potasio deben ser monitoreados regularmente en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la microalbuminuria diabética. La reducción de la dosis de eplerenona ha demostrado que disminuye los niveles de potasio sérico. El riesgo de hipercalcemia puede aumentar cuando la eplerenona se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y/o un bloqueador del receptor de angiotensina



(BRA). **Funcionamiento hepático deteriorado:** Debido a un aumento de la exposición sistémica a eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, un monitoreo frecuente y regular del potasio sérico se recomienda en estos pacientes, especialmente cuando son ancianos. El uso de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) no ha sido evaluada y está contraindicado. **Insuficiencia renal:** Ver hipercalemia, citada más arriba, y también la sección Contraindicaciones. **Ancianos:** Debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad, el riesgo de hipercalemia aumenta en pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control periódico del potasio sérico. **Inductores del CYP 3A4:** No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP 3A4. **Información para los pacientes:** A los pacientes tratados con eplerenona se les debe informar que no deben usar suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ni medicamentos contraindicados sin consultar con el profesional de la salud.

- **Toxicidad: Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad:** Los estudios preclínicos de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción no revelaron ningún riesgo especial para los humanos. En estudios de toxicidad con dosis repetida, se observó atrofia de la próstata en ratas y en perros con niveles de exposición varias veces por encima de los niveles clínicos de exposición. Los cambios prostáticos no se asociaron con consecuencias funcionales adversas. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Los estudios en ratas y en conejos no mostraron efectos teratogénicos, aunque se observó una disminución del peso corporal en conejas gestantes y un aumento de las resorpciones fetales en conejos y se observaron pérdidas posteriores a la implantación con la dosis más alta administrada.
- **Diuréticos reductores de potasio:** La eplerenona no debe ser administrada a pacientes que estén tomando otros diuréticos reductores de potasio. **Inhibidores de la ECA, BRA:** El riesgo de hipercalemia puede aumentar cuando la eplerenona se administra en combinación con un inhibidor de la ECA y/o un BRA. Se recomienda un control estricto del potasio sérico y de la función renal, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, por ejemplo, personas de edad avanzada. **Digoxina:** No se han encontrado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármacos con la digoxina. Aunque se observó un aumento estadísticamente significativo del 16% en el ABC₀₋₂₄ con digoxina 200 mcg y con 100 mg de eplerenona 1 vez al día en un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, este aumento no fue acompañado por evidencia clínica de toxicidad por la digoxina. **Warfarina:** No se han encontrado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármacos con la warfarina. **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** Los estudios de interacciones medicamentosas de la eplerenona no han sido realizados con AINEs. Los AINEs administrados con antihipertensivos reductores de potasio han demostrado causar hipercalemia en pacientes con función renal deteriorada. **Litio:** No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa de eplerenona con litio. Se ha reportado toxicidad del litio en pacientes tratados con litio concomitantemente con diuréticos e inhibidores de la ECA. **Los estudios in vitro indican que la eplerenona no es un inhibidor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. La eplerenona no es un sustrato o un inhibidor de la P-glicoproteína. Sustratos de CYP3A4:** Los resultados de los estudios farmacocinéticos con sustratos de prueba CYP3A4, como el midazolam y la cisaprida, no mostraron interacciones farmacocinéticas significativas cuando estos medicamentos se administraron conjuntamente con eplerenona. **Inhibidores de CYP3A4: Inhibidores potentes de CYP3A4:** Pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas significativas cuando la eplerenona se coadministra con fármacos que inhiben la enzima CYP3A4. Un potente inhibidor de CYP3A4 (el ketoconazol de 200 mg 2 veces al día) provocó un aumento del 441% en el ABC de la eplerenona. El uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir está



contraindicado. *Inhibidores del CYP3A4 leves a moderados*: La administración conjunta con eritromicina, saquinavir, verapamilo o fluconazol ha dado lugar a interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos en el ABC que van desde el 98% al 187%. La dosificación de eplerenona no debe por lo tanto exceder de 25 mg diarios cuando se administran inhibidores de CYP3A4 leves a moderados conjuntamente con eplerenona. *Inductores del CYP3A4*: La administración conjunta de la hierba de San Juan (un potente inductor del CYP3A4) con eplerenona causó una disminución del 30% en el ABC de la eplerenona. Un descenso más pronunciado en el ABC de la eplerenona puede ocurrir con inductores del CYP3A4 más potentes y no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 con eplerenona.

- No se han reportado casos de eventos adversos asociados con la sobredosis de eplerenona en seres humanos. La manifestación más probable de sobredosis en humanos sería la hipotensión y/o la hipercalemia, por consiguiente los pacientes deben recibir tratamiento sintomático y medidas de apoyo, según se requiera. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis. La eplerenona se ha demostrado que se une ampliamente al carbón.