

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
(Eplerenona)****INSPRA® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
(EPLERENONA)****Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:**

- Este folleto contiene un resumen de información importante acerca de su tratamiento.
- Guarde este folleto. Tal vez quiera volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su doctor o farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. COMPOSICION

Ingrediente Activo: Eplerenona

Comprimidos para administración oral que contienen 25 mg ~~o 50 mg~~ de eplerenona.

Excipientes:

Lactosa Monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lauril sulfato de sodio, talco, estearato de magnesio, opadry amarillo YS-1-12524-A, Dióxido de titanio, Macroglol 400, Polisorbato 80, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo

2. CLASIFICACIÓN

Antihipertensivo.

3. INDICACIONES**~~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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
(Eplerenona)

~~**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%).~~

4. DOSIS Y MODO DE EMPLEO

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 una 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 una vez al día. El tratamiento se debe iniciar con 25 mg una vez al día y ajustarse en un paso a la dosis objetivo de 50 mg una 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 una vez al día y ajustarse para la dosis objetivo de 50 mg una vez al día, preferiblemente en un lapso de 4 semanas, teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico (ver la Tabla 1 y la sección **6 Advertencias y precauciones**).~~

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
$\geq$ 6,0	Suspender	N/A

EOD (Cada día de por medio), OD (Una vez al día)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
(Eplerenona)

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 dos 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 una vez al día (ver también la sección **8 Interacciones**).

Poblaciones especiales y consideraciones especiales para la dosificación**Uso en deterioro hepático**

Deterioro hepático leve a moderado: No es necesario ajustar la dosis inicial (ver las secciones **5 Contraindicaciones** y **6 Advertencias y precauciones**).

Uso en deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con deterioro renal leve. Las tasas de hipercalcemia 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 (ver sección **6 Advertencias y precauciones**).

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 (ver sección **6 Advertencias y precauciones**).

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
(Eplerenona)

El uso en los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) está contraindicado (ver sección **5 Contraindicaciones**). La eplerenona no es dializable.

En pacientes ~~hipertensos~~ con insuficiencia renal moderada a grave o con diabetes Tipo 2 con microalbuminuria (ver las secciones **5 Contraindicaciones** y **6 Advertencias y precauciones**).

Uso en ancianos

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección **6. Advertencias y precauciones**).

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 eficacia de la eplerenona no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca.

5. CONTRAINDICACIONES

La eplerenona está contraindicada en todos los pacientes con:

- Hipersensibilidad a la eplerenona o a cualquier componente de este medicamento.
- Hipercalemia significativa clínicamente o con condiciones asociadas con la hipercalemia.
- Nivel de potasio sérico $> 5,0 \text{ mmol/L}$ (mEq/L) antes de iniciar la terapia.
- Deterioro renal moderado a severo (depuración de creatinina $< 50 \text{ mL/min}$) en insuficiencia cardíaca post IM, (Estudio sobre la eficacia y supervivencia con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio [EPHESUS]) o depuración de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$ en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica), (Eplerenona en el estudio de hospitalizaciones y supervivencia de pacientes leves con insuficiencia cardíaca [EMPHASIS-HF]).
- Deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C).
- Uso concomitante con diuréticos reductores de potasio o con inhibidores potentes del CYP450 3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir (ver sección **8. Interacciones**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
(Eplerenona)

La eplerenona también está contraindicada en pacientes con HIPERTENSIÓN y lo siguiente:

- Diabetes tipo 2 con microalbuminuria.
- Creatinina sérica >2,0 mg/dL (o >177 µmol/L) en hombres o >1,8 mg/dL (ó >159 µmol/L) en mujeres.
- Uso concomitante con suplementos de potasio.

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**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 (ver la sección 5 Contraindicaciones). Los niveles de potasio deben ser monitoreados regularmente en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la microalbuminuria diabética (ver más adelante). La reducción de la dosis de eplerenona ha demostrado que disminuye los niveles de potasio sérico (Ver la sección 4 Dosis y modo de empleo).

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 (ver también las secciones 4 Dosis y modo de empleo y 5 Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Ver hipercalcemia, citada más arriba, y también la sección 5 Contraindicaciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
(Eplerenona)**Ancianos**

Debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad, el riesgo de hipercalcemia 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 (ver sección 8 Interacciones).

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.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad/embarazo: La eplerenona no ha sido estudiada en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos adversos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionofetal, el parto y el desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al recetar eplerenona a las mujeres embarazadas.

Lactancia: Se desconoce si la eplerenona se excreta en la leche materna después de la administración oral. Sin embargo, los datos preclínicos muestran que la eplerenona y/o los metabolitos están presentes en la leche materna de rata y que los cachorros de rata expuestos por esta vía se desarrollaron normalmente. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial desconocido de efectos adversos en el lactante, se debe tomar una decisión en relación con discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

8. INTERACCIONES

Diuréticos reductores de potasio: La eplerenona no debe ser administrada a pacientes que estén tomando otros diuréticos reductores de potasio (ver secciones **5 Contraindicaciones** y **6 Advertencias y precauciones** - Hipercalcemia).

Inhibidores de la ECA, BRA: El riesgo de hipercalcemia puede aumentar cuando la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
(Eplerenona)

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 una 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 anti-inflamatorios 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 sondeo 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 co-administra con fármacos que inhiben la enzima CYP3A4. Un potente inhibidor de CYP3A4 (el ketoconazol de 200 mg dos veces al día) provocó un aumento del 441% en el ABC de la eplerenona (ver las sección **5** **Contraindicaciones**). El uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir está contraindicado (ver sección **5** **Contraindicaciones**).

Inhibidores del CYP3A4 leves a moderados: La administración conjunta con eritromicina, saquinavir, verapamilo o fluconazol ha dado lugar a interacciones farmacocinéticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
(Eplerenona)

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 (ver sección 4 **Dosis y modo de empleo**).

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 (ver sección 6 **Advertencias y precauciones**).

9. REACCIONES ADVERSAS

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 cuatro 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 ≥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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
(Eplerenona)

Insuficiencia cardíaca post-IM e insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica)

~~En dos estudios (Estudio sobre la eficacia y 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 ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a ≤ 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	infección	faringitis	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		eosinofilia	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, deshidratación	hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos		insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<i>Síncope, mareos</i>	dolor de cabeza, hipoestesia	
Trastornos cardíacos	infarto al miocardio	insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular	
Trastornos vasculares	hipotensión	hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, estreñimiento	flatulencia, vómitos	
Trastornos hepatobiliares		colecistitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito	hiperhidrosis	angioedema*, erupción cutánea*
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	espasmos musculares, dolor musculoesquelético	dolor de espalda	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**INSPIRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**
(Eplerenona)**Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM)**

Sistema de clasificación de órganos	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1000 a ≤ 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		astenia, malestar	
Investigaciones	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

Si nota usted algún efecto indeseable que no se mencione en este prospecto, por favor consulte a su médico o químico-farmacéutico.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS

Se ha informado la ocurrencia de mareos y síncope en algunos pacientes. Se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que la respuesta al tratamiento inicial haya sido determinada.

11. SOBREDOSIS

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.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS v9.0

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INSPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg
(Eplerenona)

No recomiende este medicamento a otra persona.
Manténgase fuera del alcance de los niños

Para mayor información acerca de INSPRA® Comprimidos recubiertos, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 02-22412035.