

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)****1. Nombre del medicamento****EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**~~Epnene (Eplerenona) Comprimidos 25 mg / 50 mg~~**2. Composición cuantitativa y cualitativa**

Cada comprimido recubierto ~~por película~~ contiene

Eplerenona ----- 25 mg/50 mg

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido de 25 mg contiene 50.00 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4)

Cada comprimido de 50 mg contiene 100.00 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

Para la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1

3. Forma farmacéutica

Comprimido recubierto por película

~~Comprimidos de 25 mg:~~ Comprimido redondo de color marrón, biconvexo, recubierto por película con superficie lisa en ambas caras.

~~Comprimidos de 50 mg:~~ Comprimido redondo de color marrón, biconvexo, recubierto por película con superficie lisa en ambas caras.

4. Información clínica**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Indicado en insuficiencia cardíaca congestiva posterior a un infarto al miocardio.

- La eplerenona está indicada para mejorar la supervivencia de pacientes estables con disfunción sistólica ventricular izquierda (Fracción de Eyección

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

≤ 40%) y evidencia clínica de insuficiencia cardiaca congestiva posterior a un infarto agudo al miocardio.

La Eplerenona está indicada:

- ~~además del tratamiento estándar, incluidos los betabloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular (CV) en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤ 40 %) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio (IM) reciente.~~
- ~~además del tratamiento óptimo estándar, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad CV en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca (crónica) de clase II de la New York Heart Association (NYHA) y disfunción (crónica) y sistólica ventricular izquierda (FEVI ≤ 30%) (ver sección 5.1).~~

4.2 Posología y método de administración**Posología**

Para el ajuste individual de la dosis, están disponibles 25 mg y 50 mg. El régimen de dosis máxima es de 50 mg diarios.

Para pacientes con insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio

La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día (OD). El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día y ajustarse a la dosis objetivo de 50 mg diario, preferiblemente en un plazo de 4 semanas, teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico (ver Tabla 1). El tratamiento con eplerenona usualmente debe iniciarse entre 3 y 14 días después de un IM agudo.

Para pacientes con insuficiencia cardíaca (crónica) de clase II de la NYHA

~~Para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de clase II de la NYHA, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día y ajustarse a la~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

~~dosis objetivo de 50 mg una vez al día, preferiblemente en un plazo de 4 semanas, teniendo en cuenta el nivel de potasio sérico (ver tabla 1 y sección 4.4).~~
~~Los pacientes con un potasio sérico de > 5.0 mmol/L no deben empezar a tomar eplerenona (ver sección 4.3).~~

~~El potasio sérico debe medirse antes de iniciar el tratamiento con eplerenona, en la primera semana y al mes de iniciar el tratamiento o del ajuste de la dosis. El potasio sérico debe evaluarse periódicamente según sea necesario.~~

Tras el inicio, la dosis debe ajustarse en función del nivel de potasio sérico, como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Tabla de ajuste de la dosis **en insuficiencia cardíaca – Post IM después del inicio**

| Potasio sérico (mmol/L) | Acción | Ajuste de dosis |
|-------------------------|-----------|--|
| < 5.0 | Aumentar | 25 mg EOD* a 25 mg OD 25 mg OD a 50 mg OD |
| 5.0 – 5.4 | Mantener | No hay 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 retener |
| ≥ 6.0 | Retener | N/A |

*EOD: Día por medio

Después de suspender la eplerenona debido a que el potasio sérico es ≥ 6.0 mmol/L, se puede reiniciar la eplerenona a una dosis de 25 mg día por medio cuando los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5.0 mmol/L.

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la eplerenona en niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

Tercera edad

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en la tercera edad. Debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad, el riesgo de hipertotasemia aumenta en estos pacientes. Este riesgo puede aumentar aún más cuando existe una comorbilidad asociada a una mayor exposición sistémica, en particular, insuficiencia hepática leve o moderada. Se recomienda el seguimiento periódico del potasio sérico (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve. Se recomienda hacer seguimiento periódico del potasio sérico con ajuste de la dosis según la Tabla 1.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-60 mL/min) deben comenzar con 25 mg día por medio, y la dosis debe ajustarse en función del nivel de potasio (ver Tabla 1). Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico (ver sección 4.4).

No hay experiencia en pacientes con $\text{CrCl} < 50$ mL/min e insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio. La eplerenona debe administrarse con precaución en estos pacientes. No se han estudiado dosis superiores a 25 mg diarios en pacientes con $\text{CrCl} < 50$ mL/min.

El uso en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

La eplerenona no es dialisable.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Debido a una mayor exposición sistémica a la eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se recomienda un control frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes especialmente cuando hacen parte de la tercera edad (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante

En caso de tratamiento concomitante con inhibidores leves o moderados de la CYP3A4, por ejemplo, amiodarona, diltiazem y verapamilo, puede iniciarse la dosis de 25 mg OD. La dosis no debe superar los 25 mg OD (ver sección 4.5).

La eplerenona puede administrarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1
- Pacientes con un nivel de potasio sérico > 5.0 mmol/L al inicio
- Pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{FGe} < 30 \text{ mL por minuto por } 1,73 \text{ m}^2$)
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C)
- Pacientes que reciben diuréticos ahorreadores de potasio o inhibidores potentes de la CYP 3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (consulte la sección 4.5)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

- La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA) con eplerenona de la angiotensina (ARB) con eplerenona

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso*Hipercalemia*

De acuerdo con su mecanismo de acción, puede producirse hipercalemia con la eplerenona. Los niveles de potasio sérico deben ser controlados en todos los pacientes al inicio del tratamiento y con un cambio en la dosis. A partir de entonces, se recomiendan controles periódicos, especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar hipercalemia, como aquellos de edad avanzada, insuficiencia renal (ver sección 4.2) y diabetes. No se recomienda el uso de suplementos de potasio tras el inicio del tratamiento con eplerenona, debido a un mayor riesgo de hipercalemia. Se ha demostrado que la reducción de la dosis de eplerenona disminuye los niveles de potasio sérico. En un estudio, se evidenció que la adición de hidroclorotiazida al tratamiento con eplerenona compensa los aumentos de potasio sérico.

El riesgo de hipercalemia puede aumentar cuando se utiliza eplerenona en combinación con un inhibidor ACE y/o ARB. La combinación de un inhibidor IECA y un ARA con eplerenona no debe utilizarse (ver secciones 4.3 y 4.5).

Función renal deteriorada

Los niveles de potasio deben ser monitoreados regularmente en 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 estudio de eficacia y supervivencia de Eplerenona en insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio agudo (EPHESUS) en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria son limitados, se observó un aumento de hipercalemia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

en este pequeño número de pacientes. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Función hepática deteriorada

No se observaron elevaciones de potasio sérico por encima de 5.5 mmol/L en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh clase A y B). Los niveles de electrolitos deben ser monitoreados en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. No se ha evaluado el uso de eplerenona en insuficiencia hepática grave, por lo que su uso está contraindicado (ver secciones 4.2 y 4.3).

Inductores de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de eplerenona con inductores fuertes de la CYP3A4 (ver sección 4.5).

Debe evitarse el uso de litio, ciclosporina y tacrolimus durante el tratamiento con eplerenona (ver sección 4.5).

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa y no deben administrarse en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciónInteracciones farmacodinámicas*Diuréticos ahorreadores de potasio y suplementos de potasio*

Debido al mayor riesgo de hipercalemia, la eplerenona no debe administrarse a pacientes que reciben otros diuréticos ahorreadores de potasio y suplementos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

potasio (ver sección 4.3). Los diuréticos ahorradores de potasio también pueden potenciar el efecto de agentes antihipertensivos y otros diuréticos.

Inhibidores ACE, ARBs

El riesgo de hipercalemia puede aumentar cuando se utiliza eplerenona en combinación con un inhibidor ACE y/o ARB. Se recomienda una estrecha vigilancia del potasio sérico y de la función renal, especialmente en pacientes con riesgo de deterioro de la función renal, por ejemplo, adulto mayor.

No debe utilizarse triple combinación de un inhibidor ACE y un ARB con eplerenona (ver secciones 4.3 y 4.4).

Litio

No se han realizado estudios de interacción de eplerenona con litio. Sin embargo, se ha reportado toxicidad por litio debido a su administración concomitante con diuréticos e inhibidores ACE (ver sección 4.4). Debe evitarse la administración conjunta de eplerenona y litio. Si esta combinación es necesaria, deben monitorearse las concentraciones plasmáticas de litio (ver sección 4.4).

Ciclosporina, tacrolimus

La ciclosporina y el tacrolimus pueden provocar un deterioro de la función renal y aumentar el riesgo de hipercalemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona y ciclosporina o tacrolimus. Si es necesario, se recomienda un estrecho monitoreo del potasio sérico y de la función renal cuando se administre ciclosporina y tacrolimus durante el tratamiento con eplerenona (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

El tratamiento con AINEs puede provocar insuficiencia renal aguda al actuar directamente sobre la filtración glomerular, especialmente en pacientes de riesgo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

(tercera edad y/o deshidratados). Los pacientes que reciban eplerenona y AINE deben estar adecuadamente hidratados y se debe controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Trimetoprima

La administración concomitante de trimetoprima con eplerenona aumenta el riesgo de hipercalemia. Debe monitorearse el potasio sérico y la función renal, especialmente en pacientes de la tercera edad e insuficiencia renal.

Alfa-1-bloqueantes (por ejemplo, prazosina, alfuzosina)

Cuando los alfabloqueantes-1 se combinan con eplerenona, existe la posibilidad de que aumente el efecto hipotensor y/o hipotensión postural. Se recomienda la monitorización clínica de la hipotensión postural durante la coadministración de alfabloqueantes. Se recomienda el monitoreo clínico de la hipotensión postural durante la coadministración de alfabloqueantes-1.

Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno

La coadministración de estos medicamentos con eplerenona puede aumentar potencialmente los efectos antihipertensivos y el riesgo de hipotensión postural.

Glucocorticoides, tetracosactida

La coadministración de estos medicamentos con eplerenona puede disminuir potencialmente los efectos antihipertensivos (retención de sodio y líquidos).

Interacciones farmacocinéticas

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 ni un inhibidor de la glicoproteína P.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)***Digoxina*

La exposición sistémica (AUC) a la digoxina aumenta un 16% (IC del 90%: 4% - 30%) cuando se coadministra con eplerenona. Se debe tener precaución cuando la digoxina se dosifica cerca del límite superior del rango terapéutico.

Warfarina

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con warfarina. Se debe tener precaución cuando esta se dosifica cerca del límite superior del rango terapéutico.

Sustratos de la CYP3A4

Los resultados de los estudios farmacocinéticos con sustratos de la sonda CYP3A4, es decir, midazolam y cisaprida no mostraron interacciones farmacocinéticas significativas cuando estos medicamentos se coadministraron con eplerenona.

Inhibidores de la CYP3A4

- Inhibidores fuertes de la CYP3A4: Pueden producirse interacciones farmacocinéticas significativas cuando se coadministra eplerenona con medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4. Un inhibidor fuerte de la CYP3A4 (ketoconazol 200 mg BID) produjo un aumento del 441% en el AUC de eplerenona (ver sección 4.3). El uso concomitante de eplerenona con inhibidores fuertes de la CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazadona está contraindicado (ver sección 4.3)

- Inhibidores de la CYP3A4 de leve a moderado: La coadministración con eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo o fluconazol ha dado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

lugar a interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos en el orden del AUC que van del 98% al 187%. La dosis de eplerenona por lo tanto, no debe superar los 25 mg diarios cuando se coadministren inhibidores leves o moderados de la CYP3A4 con eplerenona (ver sección 4.2).

Inductores de la CYP3A4

La coadministración de hierba de San Juan (un fuerte inductor de la CYP3A4) con eplerenona causó una disminución del 30% en el AUC de eplerenona. Puede producirse una disminución más pronunciada del AUC de la eplerenona con inductores fuertes del CYP3A4, como la rifampicina. Debido al riesgo de disminución de la eficacia de eplerenona, No se recomienda el uso concomitante de inductores fuertes de la CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) con eplerenona (ver sección 4.4).

Antiácidos

Con base en los resultados de un estudio clínico farmacocinético, no se espera una interacción significativa cuando se administran antiácidos junto con eplerenona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

No existen datos adecuados sobre el uso de eplerenona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos adversos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se debe tener precaución al prescribir eplerenona a mujeres embarazadas.

Lactancia materna

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

Se desconoce si la eplerenona se excreta en la leche materna tras su administración oral. Sin embargo, los datos preclínicos muestran que la eplerenona y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de las ratas y que sus crías expuestas por esta vía se desarrollaron con normalidad. Debido al potencial desconocido de efectos adversos sobre el lactante alimentado con leche materna, se debe decidir si se interrumpe la lactancia o se suspende el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de la eplerenona en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La eplerenona no provoca somnolencia ni deterioro de la función cognitiva, pero al conducir vehículos o manejar máquinas debe tenerse en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento.

4.8 Efectos no deseados

En dos estudios (EPHESUS y estudio de supervivencia y hospitalización de pacientes con insuficiencia cardíaca leve [EMPHASIS-HF]), la incidencia global de eventos adversos reportados con eplerenona fue similar a la del placebo.

Los eventos adversos reportados a continuación son los que se sospecha que están relacionados con el tratamiento y son superiores al placebo o son graves y significativamente superiores al placebo, o se han observado durante el monitoreo posterior a la comercialización. Los eventos adversos se indican por sistema corporal y frecuencia absoluta.

Las frecuencias se definen como:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro (< 1/10.000)

No se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Frecuencia de ADR en los estudios controlados con placebo de eplerenona

| Clase de órgano del sistema MedDRA | Reacción adversa |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones No común | pielonefritis, infección, faringitis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático No común | eosinofilia |
| Trastornos endocrinos No común | hipotiroidismo |
| Trastornos del metabolismo y nutrición Común No común | hipercalemia (ver secciones 4.3 y 4.4), hipercolesterolemia hiponatremia, deshidratación, hipertrigliceridemia |
| Trastornos psiquiátricos Común | Insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso Común No común | síncope, mareo, dolor de cabeza hipoestesia |
| Trastornos cardíacos Común | falla ventricular izquierda, fibrilación |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

| | |
|--|--|
| No común | auricular taquicardia |
| Trastornos vasculares | |
| Común | hipotensión |
| No común | trombosis arterial de las extremidades, hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Común | Tos |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Común | diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos |
| No común | flatulencia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Común | erupción, prurito |
| No común | angioedema, hiperhidrosis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | |
| Común | espasmos musculares, dolor de espalda |
| No común | dolor musculoesquelético |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Común | insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 4.5) |
| Trastornos hepatobiliares | |
| No común | colestitis |
| Trastornos de la mama y sistema | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

| | |
|---|---|
| reproductivo | |
| No común | ginecomastia |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | |
| Común | astenia |
| No común | malestar |
| Investigaciones | |
| Común | aumento de urea y creatinina en sangre |
| No común | disminución del receptor del factor de crecimiento epidérmico, aumento de glucosa en sangre |

En el estudio EPHESUS, hubo más casos de ictus en el grupo de edad avanzada (> 75 años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de ictus en los grupos de eplerenona (30) frente a los de placebo (22). En el estudio EMPHASIS-HF, el número de casos de ictus en personas de edad avanzada (≥ 75 años) fue de 9 en el grupo de eplerenona y de 8 en el grupo de placebo.

4.9 Sobredosis

No se han reportado casos de efectos adversos asociados a la sobredosis de eplerenona en humanos. La manifestación más probable de una sobredosis en humanos sería hipotensión o hiperpotasemia. La eplerenona no puede eliminarse mediante hemodiálisis. Se ha demostrado que la eplerenona se une ampliamente al carbón vegetal. Si se produce hipotensión sintomática, debe iniciarse un tratamiento de apoyo. Si se produce hipercalemia, debe iniciarse el tratamiento estándar.

5. Propiedades farmacológicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la aldosterona, código ATC: C03DA04

Mecanismo de acción

La eplerenona tiene una selectividad relativa en la unión a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes en comparación con su unión a los receptores humanos recombinantes de glucocorticoides, progesterona y andrógenos humanos recombinantes. La eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que participa en la regulación de la presión arterial y en la fisiopatología de enfermedades CV.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la eplerenona produce aumentos sostenidos de la renina plasmática y de la aldosterona sérica, acorde con la inhibición de la retroalimentación reguladora negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. El aumento resultante de la actividad de renina plasmática y de los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de la eplerenona.

En estudios de rango de dosis de insuficiencia cardíaca crónica (NYHA clasificación II - IV), la adición de eplerenona al tratamiento estándar dio lugar a los aumentos esperados de aldosterona dependientes de la dosis.

Del mismo modo, en un subestudio cardiorrenal de EPHESUS, el tratamiento con eplerenona provocó un aumento significativo de la aldosterona. Estos resultados confirman el bloqueo del receptor de mineralocorticoides en estas poblaciones.

La eplerenona se estudió en EPHESUS. El EPHESUS fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración, en 6632 sujetos con IM agudo,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

disfunción ventricular izquierda (medida por la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo [FEVI] ≤ 40%), y signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Entre 3 y 14 días (mediana de 7 días) después de un IM agudo, los sujetos recibieron eplerenona o placebo además de las terapias estándar a una dosis inicial de 25 mg una vez al día y titulada a la dosis objetivo de 50 mg una vez al día después de 4 semanas si el potasio sérico era < 5.0 mmol/L. Durante el estudio, los sujetos recibieron atención estándar, incluyendo ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ECA (90%), betabloqueantes (83%), nitratos (72%), diuréticos de asa (66%) o inhibidores de la reductasa HMG CoA (60%).

En el EPHESUS, los criterios de valoración coprincipales fueron la mortalidad por todas las causas y el criterio de valoración combinado de muerte u hospitalización CV; el 14.4% de los sujetos asignados a eplerenona y el 16.7% de los asignados a placebo murieron (por todas las causas), mientras que el 26.7 % de los sujetos asignados a eplerenona y el 30.0 % asignado a placebo cumplieron con el criterio de valoración combinado de muerte u hospitalización CV. Así, en EPHESUS, la eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 15% (RR 0.85; IC 95%, 0.75-0.96; p= 0.008) en comparación con el placebo, principalmente por la reducción de la mortalidad CV. El riesgo de muerte u hospitalización CV se redujo en un 13% con eplerenona (RR 0.87; IC 95%, 0.79-0.95; p=0.002). Las reducciones absolutas del riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad/hospitalización CV fueron del 2.3% y del 3.3%, respectivamente. La eficacia clínica se demostró principalmente cuando el tratamiento con eplerenona se inició en sujetos < 75 años de edad. Los beneficios de la terapia en mayores de 75 no están claros. La clasificación funcional de la NYHA mejoró o se mantuvo estable estadísticamente en mayor proporción en sujetos que recibieron eplerenona comparado con placebo. La incidencia de hipercalemia fue del 3.4 % en el grupo de eplerenona frente a 2.0 % en el grupo de placebo (p < 0.001).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

No se observaron efectos consistentes de la eplerenona sobre la frecuencia cardíaca, la duración del QRS o el intervalo PR o QT en 147 sujetos normales evaluados en busca de cambios electrocardiográficos durante los estudios farmacocinéticos.

En el ensayo EMPHASIS-HF se investigó el efecto de la eplerenona añadida al tratamiento estándar sobre los resultados clínicos en sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves (clase funcional II de la NYHA).

Los sujetos fueron incluidos si tenían por lo menos 55 años, una FEVI ≤ 30% o una FEVI ≤ 35% además de una duración del QRS de > 130 mseg, y habían sido hospitalizados por motivos CV 6 meses antes de la inclusión o tenían un nivel plasmático de péptido natriurético tipo B (BNP) de al menos 250 pg/mL o un nivel plasmático de pro-BNP N-terminal de al menos 500 pg/mL en hombres (750 pg/mL en mujeres).

La eplerenona se inició con una dosis de 25 mg una vez al día y se aumentó después de 4 semanas a 50 mg una vez al día si el nivel de potasio sérico era < 5.0 mmol/L. Alternativamente, si la tasa estimada de filtración glomerular (TFG) era de 30-49 mL/min/1.73 m² la eplerenona se inició con 25 mg en días alternos, y se aumentó a 25 mg una vez al día.

En total, 2737 sujetos fueron asignados aleatoriamente (a doble ciego) a un tratamiento con eplerenona o con placebo, incluyendo una terapia de base de diuréticos (85%), inhibidores de la ECA (78%), bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (19%), betabloqueantes (87%), medicamentos antitrombóticos (88%), agentes hipolipemiantes (63%), y glucósidos digitálicos (27%). La FEVI media era ~26% y la duración media del QRS era ~122 mseg. La mayoría de sujetos (83.4%) habían sido hospitalizados previamente por motivos CV en los 6 meses anteriores a la aleatorización, y alrededor del 50% de ellos por insuficiencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

cardíaca. Alrededor del 20% de los sujetos tenían desfibriladores implantables o terapia de resincronización cardíaca.

El criterio de valoración primario, muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, se produjo en 249 (18.3%) sujetos en el grupo de eplerenona y 356 (25.9%) sujetos en el grupo de placebo (RR 0.63, IC 95%, 0.54-0.74; p<0.001). El efecto de la eplerenona sobre los resultados del criterio de valoración primario fue consistente en todos los subgrupos preespecificados.

El criterio de valoración secundario de mortalidad por todas las causas se cumplió en 171 (12.5%) sujetos del grupo de eplerenona y 213 (15.5%) sujetos en el grupo de placebo (RR 0.76; IC 95%, 0.62-0.93; p = 0.008).

Se reportó muerte por causas CV en 147 (10.8%) sujetos del grupo de eplerenona y 185 (13.5%) en el grupo de placebo (RR 0.76; IC 95%, 0.61-0.94; p = 0.01).

Durante el estudio, se reportó hipercalemia (nivel de potasio sérico > 5.5 mmol/L) en 158 (11.8%) sujetos en el grupo de eplerenona y 96 (7.2%) sujetos en el grupo de placebo (p < 0.001). La hipercalemia, definida como niveles de potasio sérico <4.0 mmol/L, fue estadísticamente menor con eplerenona en comparación con el placebo (38.9% para eplerenona vs 48.4% para placebo, p<0.0001).

Población pediátrica

La eplerenona no se ha estudiado en sujetos pediátricos con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de 10 semanas en sujetos pediátricos con hipertensión (rango de edad de 4 a 16 años, n=304), la eplerenona, a dosis (desde 25 mg hasta 100 mg al día) que producían una exposición similar a la de los adultos, no redujo eficazmente la presión arterial. En este estudio y en uno de seguridad pediátrica de 1 año de duración en 149 sujetos (rango de edad de 5 a 17 años), el perfil de seguridad fue similar al de los adultos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

La eplerenona no ha sido estudiada en sujetos hipertensos menores de 4 años porque el estudio en sujetos pediátricos mayores mostró tener falta de eficacia (ver sección 4.2).

No se ha estudiado ningún efecto (a largo plazo) sobre el estado hormonal en sujetos pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticasAbsorción

La biodisponibilidad absoluta de la eplerenona es del 69% tras la administración de un comprimido oral de 100 mg.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 1.5 a 2 horas. Tanto los niveles plasmáticos máximos (Cmax) como el área bajo la curva (AUC) son proporcionales a la dosis de 10 mg a 100 mg y menos proporcionales a dosis superiores de 100 mg. El estado estable se alcanza en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de la eplerenona es de aproximadamente el 50% y se une principalmente a las glicoproteínas de ácido alfa 1. El volumen aparente de distribución en estado estacionario se estima en 42-90 L.

La eplerenona no se une preferencialmente a los glóbulos rojos.

Biotransformación

El metabolismo de la eplerenona está mediado principalmente por la CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos de la eplerenona en el plasma humano.

Eliminación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

Menos del 5% de una dosis de eplerenona se recupera como medicamento inalterado en la orina y en las heces.

Tras una dosis oral única de medicamento radiomarcado, aproximadamente el 32% de la dosis se excretó en las heces y aproximadamente el 67% se excretó en la orina. La vida media de eliminación de la eplerenona es de aproximadamente 3 a 6 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/hr.

Poblaciones especiales***Edad, sexo y raza***

La farmacocinética de la eplerenona a una dosis de 100 mg una vez al día se ha investigado en la tercera edad (≥ 65 años), hombres y mujeres, y en personas de raza negra. La farmacocinética de la eplerenona no difiere significativamente entre hombres y mujeres. En estado estable, los sujetos de edad avanzada presentaron aumentos en la Cmáx (22%) y el AUC (45%) en comparación con los sujetos más jóvenes (18 a 45 años). En estado estable, la Cmax fue un 19% menor y el AUC fue un 26% menor en las personas de raza negra (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Un modelo farmacocinético poblacional para las concentraciones de eplerenona de dos estudios en 51 sujetos pediátricos hipertensos de 4 a 16 años identificó que el peso corporal del paciente tenía un efecto estadísticamente significativo en el volumen de distribución de la eplerenona pero no en su aclaramiento. Se prevé que el volumen de distribución de la eplerenona y la exposición máxima en un paciente pediátrico de mayor peso, serán similares a los de un adulto de peso corporal similar; en un paciente de 45 kg, el volumen de distribución es aproximadamente un 40% menor y se prevé que la exposición máxima sea mayor que en los adultos estándar. El tratamiento con eplerenona se inició con 25 mg una vez al día en pacientes pediátricos y se incrementó a 25 mg dos veces al día

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

después de 2 semanas y eventualmente a 50 mg dos veces al día, si estaba clínicamente indicado. A estas dosis, las concentraciones máximas de eplerenona observadas en sujetos pediátricos no fueron sustancialmente superiores a las de los adultos que iniciaron con 50 mg una vez al día.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la eplerenona se evaluó en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis. En comparación con los sujetos de control, el AUC y la Cmax en estado estable aumentaron un 38% y 24%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave y disminuyeron un 26% y 3%, respectivamente, en pacientes bajo tratamiento renal grave y disminuyeron un 26% y 3%, respectivamente, en pacientes sometidos a hemodiálisis. No se observó ninguna correlación entre el aclaramiento plasmático de eplerenona y el de creatinina. La eplerenona no se elimina mediante hemodiálisis (ver sección 4.4.).

Insuficiencia hepática

Se ha investigado la farmacocinética de eplerenona 400 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y en comparación con sujetos normales. La Cmax y el AUC de eplerenona en estado estable aumentaron un 3.6% y 42%, respectivamente (ver sección 4.2). Dado que no se ha investigado el uso de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave, la eplerenona está contraindicada en este grupo de pacientes (ver sección 4.3).

Insuficiencia cardíaca

Se evaluó la farmacocinética de eplerenona 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación II - IV de la NYHA). En comparación con los sujetos sanos emparejados según la edad, peso y sexo, el AUC y la Cmax en estado estable en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)**

pacientes con insuficiencia cardíaca fueron un 38% y 30% más elevados respectivamente. Según estos resultados, un análisis farmacocinético poblacional de la eplerenona basado en un subconjunto de pacientes de EPHESUS indica que el aclaramiento de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar al de los adultos mayores sanos.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los estudios preclínicos de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observó atrofia de la próstata en ratas y perros a niveles de exposición ligeramente superiores a los niveles de exposición clínica. Los cambios prostáticos no se asociaron a consecuencias funcionales adversas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6. Información farmacéutica**6.1 Lista de excipientes**

Excipientes c.s: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina;
Croscarmelosa de sodio; Lauril sulfato de sodio; Hipromelosa; Talco;
Esterato de Magnesio; Macrogol; Talco, Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina PH 101, Croscarmelosa sódica,
Lauril sulfato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps, talco, esterato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EPNONE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg (EPLERENONA)****6.2 Incompatibilidades**

No aplica

6.3 Vida útil

~~4 años~~ **48 meses**

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

~~No almacene a más de 30°C~~ **Almacenar a no más de 25°C.** Proteja de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Blister de ~~40~~ **XX** unidades de Alu-PVC/PVdC

No se pueden comercializar todos los tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requerimientos especiales

7. Titular del registro sanitario de la autorización de comercialización:

MSN Labs. Chile S.p.A.

Av. Vitacura 2909, oficina 1402, Las Condes, Santiago, Chile.

Fecha de revisión del texto: Septiembre 2019