



## DOCUMENTO LOCAL DEL PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Eplerenona  
Fecha de CDS que Reemplaza: 12 de diciembre de 2012  
Fecha Efectiva: 26 de Mayo de 2015  
Versión CDS: 9.0

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**  
INSPRA®

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**  
Ingrediente Activo: Eplerenona  
Tabletas para administración oral que contienen 25 mg o 50 mg de eplerenona.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**  
Tabletas recubiertas con película

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

**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 MI**

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 (LVEF  $\leq 40\%$ ) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca después de un infarto al miocardio reciente.

**Insuficiencia cardíaca 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  $\leq 35\%$ ). (Ver la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas.**)

## 4.2 Posología y método de administración

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 MI

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 (véase 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 (véase la [Tabla 1](#) y la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

**Tabla 1. Tabla de ajuste de dosis en insuficiencia cardíaca - Post MI**

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/D

EOD (Cada día de por medio, OD (Una 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 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 **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**)

### **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 también las secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.**)

#### **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 y el ajuste de las dosis de acuerdo con la Tabla 1. (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**)

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 **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

En pacientes con insuficiencia cardíaca post-MI, 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.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) está contraindicada (ver sección **4.3 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 **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.**)

#### **Uso en personas de edad avanzada**

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada. (Ver también la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

### **4.3 Contraindicaciones**

La eplerenona está contraindicada en TODOS los pacientes con:

- Hipersensibilidad a la eplerenona o a cualquier componente de este medicamento.
- Pacientes con hipercalcemia significativa clínicamente o con condiciones asociadas con la hipercalcemia.

- Nivel de potasio sérico >5,0 mmol/L (mEq/L) antes de iniciar la terapia.
- Deterioro renal moderado a severo (depuración de creatinina <50 mL/min) en insuficiencia cardíaca post MI y depuración de creatinina <30mL/min en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica).
- Deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C).
- Uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, o con inhibidores potentes del CYP450 3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

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

#### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**

##### **Hipercalemia**

La eplerenona está asociada con un mayor riesgo de hipercalemia. 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 también la sección **4.3 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 también la sección **4.2 Posología y método de administración**.)

El riesgo de hipercalemia puede aumentar cuando la eplerenona se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y/o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB).

##### **Funcionamiento hepático deteriorado**

Debido a un aumento de la exposición sistémica a la eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se recomienda la monitorización frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes, especialmente de edad avanzada.

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 **4.2 Posología y método de administración** y **4.3 Contraindicaciones**).

##### **Insuficiencia renal**

Ver **Hipercalemia**, citada más arriba, y también la sección **4.3 Contraindicaciones**.

### **Personas de edad avanzada**

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 (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

### **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 médico tratante.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Diuréticos reductores de potasio:** La eplerenona no debe ser administrada a pacientes que estén tomando otros diuréticos reductores de potasio (ver secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso - Hipercalemia**).

**Inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB):** El riesgo de hipercalemia puede aumentar cuando la eplerenona se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y/o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB). 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 AUC<sub>0-24</sub> 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 ACE.

**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 AUC de la eplerenona (ver las sección **4.3 Contraindicaciones**). El uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ritonavir está contraindicado (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

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 AUC que van desde el 98% al 187%. La dosificación de eplerenona no debe por lo tanto exceder los 25 mg diarios cuando se administran inhibidores de CYP3A4 leves a moderados conjuntamente con eplerenona (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

**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 AUC de la eplerenona. Un descenso más pronunciado en el AUC 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 **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

#### **4.6 Fertilidad, 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 embrionario, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad**). 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

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.

## 4.8 Efectos no deseados

### 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	hipercalemia, 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 infarto de miocardio 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 hipercalemia 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 eventos adversos**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Común ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco común ≥ 1/1000 a &lt; 1/100</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones	infección	faringitis	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		eosinofilia	
Trastornos endocrinos		hipotoroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, deshidratación	hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos		insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	síncope, mareos	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	
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,	



**Tabla de eventos adversos**

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)
		glucosa en sangre aumentada	

\*ADR identificada en forma posterior a la comercialización

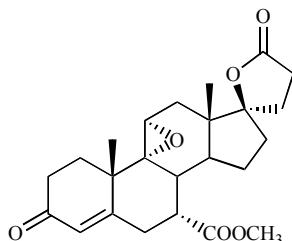
#### 4.9 Sobredosis

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.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

La eplerenona se describe químicamente como ácido pregn-4-eno-7,21-dicarboxílico, 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-,  $\gamma$ -lactona, éster metílico, (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ). Su fórmula empírica es C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> y que tiene un peso molecular de 414,50. La fórmula estructural de la eplerenona se representa a continuación:



Eplerenone

Eplerenona

#### Mecanismo de acción de la eplerenona

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

Se ha demostrado que la eplerenona produce un aumento sostenido de la renina en plasma y de la aldosterona sérica, consistentes con la inhibición de la retroalimentación reguladora negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. El aumento resultante de la actividad de la renina en plasma y niveles circulantes de aldosterona no se superponen a los efectos de la eplerenona.

### **Hipertensión**

La eplerenona se estudió en 3091 pacientes hipertensos, que comprendieron un 46% de mujeres, un 14% de raza negra y un 22% de  $\geq 65$  años de edad. Se excluyó a los pacientes con valor inicial elevado de potasio sérico ( $>5,0$  mmol/L) o creatinina ( $>133$   $\mu\text{mol/L}$  en hombres y  $>115$   $\mu\text{mol/L}$  en mujeres). Dos estudios de monoterapia, controlados con dosis fija de placebo durante 8 a 12 semanas en pacientes hipertensos con 611 pacientes escogidos al azar para eplerenona (dosis de 25 mg a 400 mg al día en una sola dosis al día o dos dosis diarias) y 140 para placebo. Los pacientes tratados con 50 mg a 200 mg al día experimentaron una disminución significativa en la presión arterial sentados a concentración mínima con diferencias con respecto al placebo de 6-13 mm Hg (sistólica) y 3-7 mm de Hg (diastólica), los efectos se confirmaron con mediciones ambulatorias durante 24 horas.

La disminución de la presión arterial fue ostensible a las 2 semanas y el efecto máximo a las 4 semanas de tratamiento. En 6 estudios, después de 8 a 24 semanas de tratamiento, la suspensión de la eplerenona, del placebo o del control activo dio como resultado tasas similares de eventos adversos en la semana siguiente a la suspensión. En los pacientes tratados con eplerenona la presión arterial se elevó en pacientes que no tomaban otros antihipertensivos, lo que sugiere que el efecto de la eplerenona se mantuvo a 8 a 24 semanas. En general, los efectos de eplerenona no se ven afectados por la edad, el sexo o la raza con excepción de los pacientes con hipertensión de renina baja en donde un único estudio mostró pequeñas reducciones de la presión arterial con eplerenona en pacientes de raza negra con respecto a los de raza blanca durante el período de ajuste inicial.

La eplerenona se ha estudiado de forma concomitante con el tratamiento con inhibidores de la ACE, con antagonistas de la angiotensina II, con bloqueadores del canal de calcio, con betabloqueantes y con hidroclorotiazida. Cuando se administra eplerenona concomitantemente con uno de estos fármacos generalmente se producen sus efectos antihipertensivos esperados.

### **Insuficiencia cardíaca posterior al infarto al miocardio**

En estudios de rango de dosis en insuficiencia cardíaca crónica (NYHA clasificación II-IV), la adición de eplerenona a la terapia estándar dio como resultado el aumento esperado de aldosterona dependiente de la dosis.

La eplerenona se estudió en EPHEBUS (Estudio sobre la eficacia y supervivencia con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio), un estudio doble ciego, controlado con placebo en 6632 pacientes con infarto agudo de miocardio (MI), disfunción ventricular izquierda (según la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [LVEF]  $\leq 40\%$ ), y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En un lapso de 3-14 días (mediana 7 días) después de un infarto de miocardio

agudo, los pacientes recibieron eplerenona o placebo además de las terapias estándar con una dosis inicial de 25 mg una vez al día, ajustándola a la dosis objetivo de 50 mg una vez al día después de 4 semanas si el potasio sérico fue  $<5,0$  mmol/L. Durante el estudio los pacientes recibieron la atención estándar, incluyendo ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ACE (90%), betabloqueadores (83%), nitratos (72%), diuréticos de asa (66%), o inhibidores de la HMG CoA reductasa (60% ).

En EPHESUS, los criterios primarios de valoración fueron la mortalidad por toda causa y el criterio combinado de muerte por causas CV u hospitalización por causas CV; 14,4% de los pacientes asignados a eplerenona y 16,7% de los pacientes asignados a placebo murieron (por toda causa), mientras que el 26,7% de los pacientes asignados a eplerenona y el 30,0% asignado a placebo cumplieron el criterio de valoración combinado de muerte por causas CV u hospitalización. Así, en EPHESUS, eplerenona redujo el riesgo de muerte por toda causa en un 15% (RR 0,85; CI 95%, 0,75-0,96,  $p=0,008$ ) en comparación con placebo, principalmente por la reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares (CV). El riesgo combinado de muerte por CV u hospitalización por 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 los criterios de mortalidad por toda causa y de mortalidad por causas combinadas de CV/hospitalización fueron de 2,3 y 3,3%, respectivamente. La eficacia clínica se demostró principalmente cuando se inició la terapia con eplerenona en pacientes  $<75$  años de edad. Los beneficios de la terapia en pacientes mayores de 75 no son claros. La clasificación funcional de la NYHA mejoró o se mantuvo estable en una proporción significativamente mayor estadísticamente en pacientes tratados con eplerenona en comparación con placebo. La incidencia de hipercalemia fue de 3,4% en el grupo de eplerenona vs. 2,0% en el grupo de placebo ( $p <0,001$ ). La incidencia de hipocalemia fue de 0,5 % en el grupo de eplerenona vs. 1,5 % en el grupo de placebo ( $p <0,001$ ).

### **Insuficiencia cardíaca NYHA Clase II (crónica)**

En el estudio clínico EMPHASIS-HF (Uso de Eplerenona para evaluar hospitalizaciones y supervivencia de pacientes con síntomas leves de insuficiencia cardíaca) se evaluó el efecto de eplerenona al añadirse a la terapia estándar en los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves (Clase funcional NYHA II).

Los pacientes fueron incluidos si tenían al menos 55 años de edad, tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) del  $\leq 30\%$  o LVEF  $\leq 35\%$  además de una duración del QRS  $>130$  ms, y que fueron hospitalizados, por causas cardiovasculares (CV) 6 meses antes de la inclusión o porque tenían un nivel en plasma del péptido natriurético tipo B (BNP) de al menos 250 pg/mL o un nivel en plasma N-terminal pro-BNP de al menos 500 pg/mL en hombres (750 pg/mL en mujeres). La eplerenona se inició a una dosis de 25 mg una vez al día y se incrementó después de 4 semanas a 50 mg una vez al día cuando el nivel de potasio sérico fue  $<5,0$  mmol/L. Alternativamente, si la GFR estimada fue de 30-49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la eplerenona se inició con 25 mg día de por medio, y se aumentó a 25 mg una vez al día.

En total, 2737 pacientes fueron escogidos al azar (doble ciego) para el tratamiento con eplerenona o con placebo incluyendo una terapia inicial con diuréticos (85%), con inhibidores de la ACE (78%), con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (19%), betabloqueadores (87%), fármacos anti trombóticos (88%), agentes reductores

de lípidos (63%) y glucósidos digitálicos (27%). La FEVI media fue de ~26% y la duración media del QRS fue de ~122 milisegundos. La mayoría de los pacientes (83,4%) fueron hospitalizados previamente por causas CV dentro de los 6 meses de la aleatorización, con aproximadamente un 50% de ellos debido a insuficiencia cardíaca. Alrededor del 20% de los pacientes tenían desfibriladores implantables o terapia de resincronización cardíaca.

El criterio primario, muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrió en 249 pacientes (18,3%) en el grupo de eplerenona y 356 pacientes (25,9%) en el grupo de placebo (RR 0,63, CI 95%, 0,54-0,74,  $p < 0,001$ ). El efecto de la eplerenona en el criterio primario fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados.

El criterio secundario de muerte por toda causa ocurrió en 171 pacientes (12,5%) en el grupo de eplerenona y en 213 pacientes (15,5%) en el grupo de placebo (RR 0,76, CI 95%, 0,62-0,93,  $p = 0,008$ ). Se reportó la muerte por causas CV en 147 pacientes (10,8%) en el grupo de eplerenona y en 185 pacientes (13,5%) en el grupo de placebo (RR 0,76, CI 95%, 0,61-0,94,  $p = 0,01$ ).

Durante el estudio, la hipercalemia (nivel de potasio sérico  $>5,5$  mmol/L) fue reportada en 158 pacientes (11,8%) en el grupo de eplerenona y en 96 pacientes (7,2%) en el grupo de placebo ( $p < 0,001$ ). La hipocalemia, definida como niveles de potasio sérico  $<4,0$  mmol/L, fue estadísticamente menor con eplerenona en comparación con placebo (38,9% para eplerenona en comparación con 48,4% para placebo,  $p < 0,0001$ ).

### **Electrocardiografía**

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción y distribución**

La biodisponibilidad absoluta de eplerenona es del 69% después de la administración de una tableta de 100 mg por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 1.5 a 2 horas. Los niveles plasmáticos máximos ( $C_{máx}$ ) y el área bajo la curva (AUC) son proporcionales a la dosis para dosis de 10 a 100 mg y menos proporcional para dosis superiores a 100 mg. El estado estable se alcanza en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

La unión de la eplerenona a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 50% y se une principalmente a alfa-1-ácido glicoproteínas. El volumen aparente de distribución en estado estable se estima que está entre 42-90 L. La eplerenona no se une preferencialmente a los glóbulos rojos.

### **Metabolismo y excreción**

Metabolismo de eplerenona está mediado principalmente a través del CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos de la eplerenona en el plasma humano.

Menos del 5% de una dosis de eplerenona se recupera como fármaco sin alteraciones en la orina y en las heces. Después de una dosis oral única radiomarcada del fármaco, aproximadamente el 32% de la dosis se excreta en las heces y aproximadamente el 67% se excreta en la orina. La vida media de eliminación de la eplerenona es de aproximadamente 3 a 6 horas. La depuración plasmática aparente es de aproximadamente 10 L/hr.

### **Poblaciones especiales**

*Edad, sexo y raza:* Se ha investigado la farmacocinética de la eplerenona a una dosis de 100 mg una vez al día en sujetos de edad avanzada ( $\geq 65$  años), en hombres y mujeres, y en sujetos de raza negra. La farmacocinética de la eplerenona no fue significativamente diferente entre hombres y mujeres. En el estado estable, los sujetos de edad avanzada tuvieron incrementos en el  $C_{m\acute{a}x}$  (22%) y en el AUC (45%) en comparación con sujetos más jóvenes (18 a 45 años). En el estado estable, el  $C_{m\acute{a}x}$  fue 19% menor y el AUC fue 26% menor en sujetos de raza negra. (Vea la sección **4.2 Posología y método de administración.**)

*Insuficiencia renal:* La farmacocinética de eplerenona se evaluó en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis. En comparación con los sujetos control, el estado estable del AUC y del  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó en un 38% y 24%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia renal grave, y se redujeron en un 26% y 3%, respectivamente, en los pacientes sometidos a hemodiálisis. No se observó correlación entre la depuración plasmática de la eplerenona y la depuración de creatinina. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis (ver sección **4.9 Sobredosis**).

*Insuficiencia hepática:* La farmacocinética de la eplerenona de 400 mg se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y se ha comparado con sujetos normales. El estado estable del  $C_{m\acute{a}x}$  y del AUC de la eplerenona aumentó en un 3,6% y 42%, respectivamente (ver sección **4.2 Posología y método de administración**). Dado que el uso de eplerenona no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, la eplerenona está contraindicada en este grupo de pacientes (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

*Insuficiencia cardíaca:* Se evaluó la farmacocinética de la eplerenona de 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA clasificación II-IV). En comparación con los sujetos sanos igualados por edad, peso y sexo, el estado estable del AUC y del  $C_{m\acute{a}x}$  en pacientes con insuficiencia cardíaca fue del 38% y 30% superior, respectivamente. De acuerdo con estos resultados, un análisis farmacocinético de población de la eplerenona basado en un subconjunto de pacientes de EPHEBUS indica que la depuración aparente de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar a la de los sujetos ancianos sanos.

## **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

### ***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 resorciones fetales en conejos y se observaron pérdidas posteriores a la implantación con la dosis más alta administrada.