

# ETILES 25 y 50 EPLERENONA 25 mg y 50 mg

## COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**Composición:**

**ETILES 25**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Eplerenona	25 mg
Celulosa	24,95 mg
Croscarmelosa sódica	7 mg
Laurilsulfato de sodio	4,2 mg
Hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol	2,8 mg
Estearato de magnesio	2,1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ lactosa / dióxido de titanio	1,2 mg
Talco	1,19 mg
Dióxido de silicio coloidal	750 mcg
Oxido de hierro rojo	15 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	144 mg

**Composición:**

**ETILES 50**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Eplerenona	50 mg
Celulosa	49,9 mg
Croscarmelosa sódica	14 mg
Laurilsulfato de sodio	8,4 mg
Hidroxipropilcelulosa/ polietilenglicol	5,6 mg
Estearato de magnesio	4,2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ lactosa / dióxido de titanio	2,4 mg
Talco	2,38 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,5 mg
Oxido de hierro rojo	30 mcg
Lactosa monohidrato c.s.p.	288 mg

**Acción terapéutica:** Antagonista de la aldosterona. Antihipertensivo. Código ATC: C03DA04

**Indicaciones:** ETILES 25 y 50 es un antagonista de la aldosterona indicado para: Reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI ≤ 40%) e insuficiencia cardíaca congestiva después de un infarto agudo de miocardio. Tratamiento de la hipertensión como monoterapia o terapia asociada. ETILES 25 y 50 está indicado para el tratamiento de hipertensión. La reducción de la tensión arterial, lleva a reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio.

**Acción Farmacológica:** La eplerenona es un antagonista de la aldosterona. La eplerenona se une a receptores mineralocorticoides humanos recombinantes con una selectividad relativa comparada a su afinidad para unirse a los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona. Bloquea la unión de aldosterona, un componente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que es responsable de la regulación de la tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. La aldosterona se une a receptores mineralocorticoides en tejidos epiteliales (riñón) y no epiteliales (corazón, vasos sanguíneos y cerebro) y aumenta la tensión arterial a través de la inducción de la reabsorción de sodio y posiblemente otros mecanismos. Se demostró que la eplerenona produce aumentos sostenidos de renina plasmática y aldosterona sérica, por inhibición de la regulación de la alimentación negativa de aldosterona sobre la secreción de renina. El resultante aumento de la actividad de renina plasmática y de las concentraciones circulantes de aldosterona no supera los efectos de la eplerenona. Eplerenona no posee efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca, ni sobre la duración del QRS o de los intervalos PR o QT.

**Farmacocinética:** La eplerenona se elimina predominantemente por metabolismo del citocromo P450 (CYP) 3A4, con una semivida de eliminación de 4 a 6 horas. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan dentro de los dos días después de la administración. La absorción no está afectada por los alimentos. Los inhibidores de CYP3A4 (ej.: ketoconazol, saquinavir) aumentan las concentraciones sanguíneas de eplerenona. **Absorción y distribución:** Las concentraciones plasmáticas máximas medias de eplerenona se alcanzan aproximadamente a las 2 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de eplerenona alcanza el 69% después de la administración de una dosis oral de 100 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el área bajo la curva (ABC) son proporcionales a las dosis, para el rango posológico comprendido entre 25 mg y 100 mg y menos proporcional con dosis superiores a 100 mg. El estado estacionario se alcanza en dos días. La unión a proteínas plasmáticas de eplerenona es aproximadamente del 50%. La eplerenona no se une preferentemente a los glóbulos rojos. **Metabolismo y excreción:** El metabolismo de eplerenona está principalmente mediado a través del CYP3A4. No se han detectado metabolitos activos de la eplerenona en el plasma humano. Menos del 5% de una dosis de eplerenona se recuperó inalterada en orina y en heces. Después de la administración de una dosis oral única del fármaco, el 32% de la dosis se eliminó en heces y aproximadamente el 67% en orina. La semivida de eliminación de eplerenona oscila aproximadamente entre 3 a 5 horas. **Pacientes Ancianos:** En concentraciones de equilibrio, las personas ancianas presentaron aumentos de la Cmax (22%) y ABC (45%) frente a personas más jóvenes (18 a 45 años). La farmacocinética de eplerenona no difirió significativamente entre hombres y mujeres. En condiciones de equilibrio, la Cmax fue un 19% más baja y el ABC fue un 26% más bajo en personas de raza negra. **Insuficiencia renal:** Se evaluó la farmacocinética de eplerenona en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Frente a las personas del grupo de control, el ABC en condiciones de equilibrio y la Cmax aumentaron un 38% y 24%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave y disminuyeron un 26% y 3%, respectivamente en pacientes sometidos a hemodiálisis. No se observó ninguna correlación entre la depuración plasmática de eplerenona y la depuración de creatinina. La eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

**Insuficiencia hepática:** Se estudió la farmacocinética de eplerenona 400 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) y se comparó con personas normales. La Cmax y el ABC de eplerenona en condiciones de equilibrio aumentaron un 3,6% y 42%, respectivamente.

**Insuficiencia cardíaca:** Se evaluó la farmacocinética de eplerenona 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de la NYHA) y controles sanos emparejados (sexo, edad, peso). Frente a los controles, el ABC y la Cmax en condiciones de equilibrio en pacientes con insuficiencia cardíaca estable fueron un 38% y 30% más altos, respectivamente.

**Posología y Modo de Administración:** 1- Insuficiencia cardíaca congestiva después de un infarto de miocardio. Iniciar el tratamiento con la dosis de 25 mg una vez por día y aumentar hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg una vez por día, preferentemente dentro de las 4 semanas, según lo tolere el paciente. Se puede administrar ETILES 25 y 50 con o sin alimentos.

Una vez iniciado el tratamiento, se deberá ajustar la dosis de ETILES 25 y 50 en base a las concentraciones séricas de potasio según se observa en la Tabla 1.

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE POTASIO (MEQ/L)	ACCIÓN	AJUSTE POSOLÓGICO
<5,0	Aumento	de 25 mg cada dos días a 25 mg una vez /día de 25 mg una vez por día a 50 mg una vez/día
5,0 -5,4	Mantenimiento	No se requiere
5,5 -5,9	Disminución	de 50 mg una vez/día a 25 mg una vez/día de 25 mg una vez/día a 25 mg cada dos días de 25 mg cada dos días hasta suspender el tratamiento.
≥ 6,0	Suspensión	Suspender tratamiento. Se podrá volver a empezar el tratamiento con dosis de 25 mg cada dos días cuando las concentraciones de potasio sean inferiores a < 5,5 mEq/L.

**2 - Hipertensión:** La dosis inicial recomendada de ETILES 25 y 50 es de 50 mg administrado una vez por día. El efecto terapéutico se obtiene dentro de las 4 semanas. Para los pacientes que responden inadecuadamente al tratamiento con 50 mg una vez por día se deberá aumentar la posología a 50 mg dos veces por día. No es adecuado administrar dosis más altas debido a que no ejerce un mayor efecto sobre la tensión arterial. Una vez superada la dosis de 100 mg, hay un mayor riesgo de hipotensión. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ancianos o en la insuficiencia hepática leve o moderada. Se deberán determinar las concentraciones séricas de potasio antes de iniciar el tratamiento con ETILES 25 y 50, durante la primera semana y a los meses después de iniciar el tratamiento o ajustar la dosis. En lo sucesivo, se deberá controlar periódicamente el potasio sérico. Las características del paciente como las concentraciones séricas de potasio pueden indicar que un control adicional sea conveniente. En todos los pacientes que toman ETILES 25 y 50, y agregan a su tratamiento un inhibidor moderado de CYP3A4, se deberán controlar las concentraciones séricas de potasio y de creatinina en 3 a 7 días.

**Contraindicaciones:** Para todos los pacientes: • Hipersensibilidad conocida a Eplerenona o a cualquier componente de la fórmula. • Potasio sérico superior a 5,5 mEq (litr/mol/litr) al comienzo del tratamiento. • Insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min). • Insuficiencia hepática severa. • Tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej: ketoconazol, ritonavir, nefelavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

**Para tratamiento por hipertensión en:** • Diabetes tipo 2 con microalbuminuria • Creatinina sérica mayor de 2 mg/dl en varones y mayor de 1,8 mg/dl en mujeres • Clearance de creatinina menor a 50 ml/minuto • Tratamiento simultáneo con inhibidores de diuréticos ahorradores de potasio (amilofrida, triamtereno o espironolactona) o suplementos de potasio.

**Advertencias:** Eplerenona puede provocar hipotensión por su mecanismo de acción. La hipotensión puede causar arritmias cardíacas severas. Para minimizar el riesgo de hipotensión se deben seleccionar los pacientes y controlar el potasio sérico al comenzar el tratamiento y ante cualquier ajuste de dosis. Asimismo, se recomienda el control periódico, especialmente, en pacientes con mayor riesgo de desarrollar hipotensión, como ser pacientes ancianos, diabéticos o con insuficiencia renal. La reducción de la posología disminuye las concentraciones de potasio. Basado en la presencia de lactosa se contraindica en galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa o deficiencia de lactasa.

**Precauciones:** Se debe administrar con precaución en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca congestiva luego de un infarto de miocardio, con concentraciones séricas de creatinina mayor de 2 mg en hombres y de 1,8 mg/dl en mujeres o una depuración de creatinina menor o igual a 50 ml/min. Asimismo se debe tratar con precaución en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva después de un infarto de miocardio, si presentan proteinuria. La insuficiencia hepática leve o moderada no influye en la incidencia de hipotensión.

**Interacciones medicamentosas:** *Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio:* debido al riesgo aumentado de hipotensión, no se debe administrar Eplerenona a pacientes que reciben diuréticos ahorradores de potasio y/o suplementos de potasio. *Litio:* No se han realizado estudios de interacción de eplerenona con litio. Sin embargo, se ha descrito toxicidad producida por litio en pacientes que tomaban litio concomitantemente con diuréticos e inhibidores de la ECA. Se debe evitar la administración conjunta de eplerenona y litio. Si esto fuera necesario, se debe controlar la concentración sérica de litio con frecuencia. *Ciclosporina, tacrolimus:* la ciclosporina y el tacrolimus pueden alterar la función renal y aumentar el riesgo de hiperkalemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona con ciclosporina o tacrolimus. Se recomienda controlar frecuentemente el potasio sérico y la función renal si debe ser utilizado. *Antinfamatorios no esteroideos (AINE):* el tratamiento con AINE puede provocar insuficiencia renal aguda por actuar directamente sobre la filtración glomerular, especialmente en pacientes con riesgo aumentado (pacientes ancianos y/o deshidratados). Se debe hidratar adecuadamente y controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento a los pacientes que recibirán eplerenona y AINE concomitantemente. *Trimetoprima:* la administración simultánea de trimetoprima con eplerenona incrementa el riesgo de hiperkalemia. Se debe controlar el potasio sérico y la función renal, particularmente en pacientes ancianos o con insuficiencia renal. *Inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II:* la administración conjunta de eplerenona e inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II se debe realizar con precaución. La asociación de eplerenona con estos fármacos puede aumentar el riesgo de hiperkalemia en pacientes con riesgo aumentado de insuficiencia renal (por ej: Ancianos). *Bloqueantes  $\alpha$ -1-adrenérgicos (por ej: Prazosin, alfuzosina):* cuando se asocian los bloqueantes  $\alpha$ -1-adrenérgicos con eplerenona, existe un aumento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural. *Glucocorticoides, tetraacosa:* la administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede disminuir potencialmente el efecto antihipertensivo (retención de sodio y líquidos). Se ha informado que la eplerenona no es un inhibidor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 del citocromo P450. La eplerenona no inhibe el metabolismo de cloroxazona, diclofenac, metilfenidato, losartan, amiodarona, dexametasona, melofarbital, fenitoína, fenacetina, dextrometorfano, metoprolol, tolbutamida, amlodipina, cisaprida, etinilestradiol, fluvetina, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, nifedipina, simvastatina, triazolam, verapamilo y warfarina in Vitro. La eplerenona no es un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína P. No se han informado interacciones clínicamente relevantes cuando eplerenona fue administrada concomitantemente con digoxina, warfarina, midazolam, cisaprida, ciclosporina, simvastatina, glubrida o anticonceptivos orales. La hierba de San Juan o hipérico (inductor de CYP3A4) ocasiona una disminución leve (30%) del ABC de la eplerenona. No se informaron cambios significativos en la farmacocinética de la eplerenona en pacientes tratados con antiácidos a base de aluminio y magnesio. *Inhibidores del CYP3A4:* a) *Inhibidores potentes:* se ha informado que un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol) provocó un aumento de 441% en el ABC de la eplerenona. Está contraindicado el uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nefelavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona. b) *Inhibidores leves a moderados del CYP3A4:* se ha informado que la coadministración de eplerenona con eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo y fluconazol ha producido interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos del ABC del orden de 98% a 187%. Por lo tanto, la dosis de eplerenona no debe exceder los 25 mg al día cuando los pacientes reciben inhibidores leves a moderados de CYP3A4.

**Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:** Hipertensión. Aumento de creatinina.

**Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad:** No se reportaron casos de carcinogenicidad ni toxicidad reproductiva en estudios realizados en animales.

**Embarazo - Efectos teratogénicos:** No existen estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Se debe utilizar ETILES 25 y 50 durante el embarazo únicamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. *Efectos teratogénicos:* Se realizaron estudios de desarrollo embrionofetal con dosis de hasta 1000 mg/kg/día en ratas y 300 mg/kg/día en conejos (exposiciones hasta 32 y 31 veces el ABC en humanos para la dosis terapéutica de 100 mg, respectivamente). No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos, a pesar de que se observó una disminución del peso de las conejas madre y un aumento de la resorción fetal y pérdida posimplantación con la dosis más alta. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en el ser humano, únicamente de deberá utilizar ETILES 25 y 50 en caso de ser sumamente necesario.

**Lactancia:** Se desconoce la concentración de eplerenona en la leche materna humana luego de la administración oral. No obstante, los datos preclínicos demuestran que la eplerenona y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de ratas. Debido a que muchos medicamentos se eliminan en la leche materna y debido a que se desconoce el potencial de eventos adversos en el lactante, se deberá decidir si continuar la lactancia o interrumpir el tratamiento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Pediatría:** Su uso, eficacia y seguridad no ha sido demostrada en este grupo etario.

**Uso en pacientes ancianos:** No se observaron diferencias en la incidencia total de eventos adversos entre personas ancianas y más jóvenes. No obstante, debido a la disminución de la depuración de creatinina relacionada con la edad, la incidencia de hipotensión confirmada por laboratorio aumenta en pacientes mayores de 65 años.

**Reacciones adversas:** *Renales:* Frecuentes: función renal anormal, hipotensión (se manifiesta por calambres musculares, diarrea, náuseas, mareos o dolor de cabeza), aumento de creatinina. Raras: hipotensión, pielonefritis, proteinuria. *Endocrinas:* Raras: en hombres: ginecomastia, mastodinia; en mujeres: sangrado vaginal anormal. *Cardiovasculares:* Frecuentes: hipotensión arterial. Ocasiones: angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca izquierda, hipotensión postural, trombosis arterial de miembros inferiores, arritmias cardíacas, infarto de miocardio.

*Gastrointestinales:* Frecuentes: diarrea, náuseas. Raras: flatulencia, vómitos, dolor abdominal. *Dermatológicas:* Raras: prurito, aumento de la sudoración, exantema. *Hematológicas:* Ocasional: eosinofilia. *Metabólicas:* Ocasionales: hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatremia, deshidratación, aumento de urea en sangre. *Generales:* Ocasionales: mareos, síndrome gripal, cefaleas, dolor de garganta, dolor de espalda, debilidad y malestar general. *Psiquiátricos:* ocasional: insomnio.

**Sobredosificación:** No se ha descrito ningún caso de sobredosis humana con eplerenona. La manifestación más probable de ocurrir sería la hipotensión o la hipotensión. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis. Se une en forma considerable a carbón activado. En cualquier caso el tratamiento será sintomático.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666, Hospital A, Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777"

"Mantener fuera del alcance de los niños". Conservar en lugar seco, y a una temperatura entre 15°C y 30°C

**Presentación:** Envases con 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.048

Director Técnico: Gastón L. Landsman. Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 12/03/2013



Laboratorios Bernabó

Laboratorios Bernabó S.A.

Terrada 2346, C141GARZ, CABA, Tel.: (011) 4501-3278/79. www.laboratoriosbernabo.com



SA0765