FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eplerenona Vir 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Eplerenona Vir 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de eplerenona.
Cada comprimido contiene 50 mg de eplerenona.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido de 25 mg contiene 33,9 mg de lactosa equivalentes a 35,7 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4)
Cada comprimido de 50 mg contiene 67,8 mg de lactosa equivalentes 71,4 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido de 25 mg: comprimido recubierto con película de color amarillo claro, redondo (de aproximadamente 6 mm), biconvexo, marcado con "E9RN" en una cara y"25"en la otra.
Comprimido de 50 mg: comprimido recubierto con película de color amarillo claro, redondo (de aproximadamente 8mm), biconvexo, marcado con "E9RN" en una cara y"50"en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eplerenona está indicado:

- añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤ 40%) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio (IM) reciente.

- para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca (crónica) de clase II de la New York Heart Association (NYHA) y disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI ≤30%) añadido a la terapia estándar óptima (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se dispone de las concentraciones de 25 y 50 mg para el ajuste individual de la dosis. El régimen de dosis máxima es de 50 mg al día.

Pacientes con insuficiencia cardiaca tras IM:
La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día e incrementarse hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico (ver Tabla 1). En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

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

El tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de clase II de la NYHA debe iniciarse con 25 mg una vez al día y titular hasta la dosis objetivo de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo en cuenta los niveles de potasio sérico (ver Tabla 1 y sección 4.4).

No debe iniciarse el tratamiento con eplerenona en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico > 5,0 mmol/L (ver sección 4.3).

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de dosis. Posteriormente, el potasio sérico se debe valorar periódicamente según necesidad.

Tras el inicio, se debe ajustar la dosis basándose en el nivel de potasio sérico como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Tabla de ajuste de dosis tras el inicio

Potasio sérico (mmol/L)	**Acción**	**Ajuste de dosis**
< 5,0	Aumentar	25 mg en días alternos a 25 mg al día 25 mg al día a 50 mg al día
5,0-5,4	Mantener	Ningún ajuste de dosis
5,5-5,9	Disminuir	50 mg al día a 25 mg al día 25 mg al día a 25 mg en días alternos 25 mg en días alternos hasta hasta suspender el tratamiento
≥ 6,0	Suspender	N/A

Después de suspender el tratamiento con eplerenona debido a un potasio sérico ≥ 6,0 mmol/l, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg en días alternos siempre que los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de eplerenona en niños y adolescentes no ha sido establecida. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1 y 5.2

Personas de edad avanzada
No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los ancianos. Debido al deterioro de la función renal relacionado con la edad, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado en los ancianos. Este riesgo puede estar aumentado cuando también existe una co-morbilidad asociada a una elevada exposición sistémica, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico (ver sección 4.4) y se ajustarán las dosis según la Tabla 1.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-60 ml/min) deben iniciar el tratamiento con 25 mg una vez al día en días alternos y se ajustará la dosis en base a los niveles de potasio (ver Tabla 1). Se recomienda un control periódico de los niveles de potasio (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se dispone de experiencia en pacientes con CrCl< 50 ml/min con insuficiencia cardiaca post-infarto de miocardio. El uso de eplerenona en estos pacientes se debe realizar con cuidado.

No se han estudiado dosis superiores a 25 mg al día, en pacientes con CrCl <50 mL/min.

El uso de eplerenona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30 mL/min) (ver sección 4.3).

Eplerenona no es dializable.

Insuficiencia hepática
No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido a la aumentada exposición sistémica a eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se recomienda la monitorización frecuente y regular del potasio sérico en estos pacientes, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante
En caso de tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4, por ejemplo amiodarona, diltiazem y verapamilo, debe empezarse con una dosis de 25 mg al día. Las dosis no deben superar los 25 mg al día (ver sección 4.5).

Forma de administración

Eplerenona puede ser administrada con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con nivel de potasio sérico > 5,0 mmol/L al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL por minuto por 1,73 m^2)
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)
- Pacientes que están en tratamiento con diuréticos, suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 4.5).

Combinación de un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) junto con eplerenona.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia
Como consecuencia de su mecanismo de acción, eplerenona puede producir hiperpotasemia. Se deben monitorizar los niveles de potasio sérico en todos los pacientes al inicio del tratamiento y en cualquier cambio de dosis. Posteriormente, se recomienda la monitorización periódica, especialmente en los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia, tales como pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2) y los pacientes con diabetes. No se recomienda el empleo de suplementos de potasio después del inicio de la terapia con eplerenona, debido al aumento del riesgo de hiperpotasemia. Una reducción en la dosis de eplerenona ha demostrado disminuir los niveles de potasio sérico. En un estudio, la adición de hidroclorotiazida a la terapia con eplerenona ha compensado los aumentos en el potasio sérico.

El riesgo de hiperpotasemia puede aumentar cuando eplerenona se utiliza en combinación con un inhibidor del enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA). No se debe utilizar la combinación de un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ECA) y de un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) con eplerenona (ver secciones 4.3 y 4.5).

Deterioro de la función renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se deben monitorizar los niveles de potasio regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo microalbuminuria diabética. El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Aunque los datos del Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria son limitados, se observó un aumento en la aparición de hiperpotasemia en este número limitado de pacientes. Por lo tanto, se debe tratar a estos pacientes con precaución. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Deterioro de la función hepática
No se observó ninguna elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mmol/L en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh clase A y B). Se deben monitorizar los niveles de electrolitos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El empleo de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluado y, por lo tanto, su uso está contraindicado (ver sección 4.2 y 4.3).

Inductores del enzima CYP3A4
No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Durante el tratamiento con eplerenona, se debe evitar la administración de *litio, ciclosporina y tacrólimus* (ver sección 4.5).

Excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por comprimido, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio
Debido a un riesgo incrementado de hiperpotasemia, no se debe administrar eplerenona a pacientes que reciben diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio (ver sección 4.3). Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

Inhibidores de la ECA, ARA
El riesgo de hiperpotasemia puede aumentar cuando eplerenona se utiliza en combinación con un inhibidor de la ECA y/o ARA. Se recomienda un estrecho seguimiento del potasio sérico y de la función renal, especialmente en pacientes con riesgo de alteración de la función renal, por ejemplo, los pacientes de edad avanzada. No se debe utilizar la triple combinación de inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) 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 descrito toxicidad producida por litio en pacientes que tomaban litio de forma concomitante con diuréticos e inhibidores de la ECA (ver sección 4.4). Se debe evitar la administración conjunta de eplerenona y litio. Si esta combinación es necesaria, se debe monitorizar los niveles del litio sérico con frecuencia (ver sección 4.4).

Ciclosporina, tacrólimus
La ciclosporina y el tacrólimus pueden dar lugar a una insuficiencia renal y un aumento del riesgo de hiperpotasemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona y ciclosporina o tacrólimus con eplerenona. Si es necesario, se recomienda una monitorización frecuente del potasio sérico y de la función renal cuando se administran ciclosporina y/o tacrólimus durante el tratamiento con eplerenona (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
Se puede producir una insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (personas de edad avanzada, deshidratadas, que estén tomando diuréticos, con insuficiencia renal) debido a la disminución de la filtración glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras causada por los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos). Estos efectos son generalmente reversibles. Además, puede haber una reducción del efecto antihipertensivo. Hidrate al paciente y monitorice la función renal al comienzo del tratamiento y regularmente durante el uso de la combinación (ver secciones 4.2 y 4.4).

Trimetoprim
La administración concomitante de trimetoprim con eplerenona incrementa el riesgo de hiperpotasemia. Se debe realizar la monitorización del potasio sérico y de la función renal, particularmente en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes d eedad avanzada.

Bloqueantes alfa 1 (por ejemplo: prazosina, alfuzosina)
Cuando se combinan los bloqueantes alfa-1 con eplerenona, existe un incremento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural. Se recomienda la monitorización clínica de la hipotensión postural durante la administración conjunta con el bloqueante alfa-1.

Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno
La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede aumentar potencialmente el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión postural.

Glucocorticoides, tetracosactida
La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede disminuir potencialmente el efecto antihipertensivo (retención de sodio y líquidos).

Interacciones farmacocinéticas
Estudios *in-vitro* indican que eplerenona no inhibe a las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. Eplerenona no es un sustrato ni un inhibidor de la Glicoproteína P.

Digoxina
La exposición sistémica (AUC) de digoxina aumenta un 16% (90% CI: 4%-30%) cuando se administra conjuntamente con eplerenona. Se debe tener precaución cuando se dosifica digoxina cerca del límite superior del rango terapéutico.

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

Sustratos CYP3A4
Resultados de los estudios farmacocinéticos con sustratos CYP3A4, por ejemplo midazolam y cisaprida, no mostraron interacciones farmacocinéticas significativas cuando estas sustancias se administraron conjuntamente con eplerenona.

Inhibidores CYP3A4
- Inhibidores potentes del CYP3A4: pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administra conjuntamente eplerenona con sustancias que inhiben el enzima CYP3A4. Un inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol 200 mg dos veces al día) provocó un incremento del 441% en el AUC de eplerenona (ver sección 4.3). Esta contraindicado el uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Inhibidores leves a moderados del CYP3A4: La coadministración con eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo y fluconazol ha producido interacciones farmacocinéticas significativas con aumentos de orden ascendente en el AUC desde un 98% a un 187%. Por lo tanto la dosis de eplerenona no debe exceder de 25 mg al día cuando se administran inhibidores leves a moderados de CYP3A4 con eplerenona (ver sección 4.2).

Inductores CYP3A4
La coadministración de la hierba de San Juan (un inductor potente del CYP3A4) con eplerenona originó un descenso del 30% en el AUC de eplerenona. Un descenso más pronunciado en el AUC de eplerenona puede ocurrir con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifampicina. Debido al riesgo de descenso de la eficacia de eplerenona, no se recomienda el uso concomitante de inductores CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) con eplerenona (ver sección 4.4).

Antiácidos
Basándose en los resultados de un estudio clínico farmacocinético, no se prevé una interacción significativa cuando se administran conjuntamente antiácidos 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 ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto y el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se debe prescribir eplerenona con precaución a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si eplerenona se excreta en la leche materna después de la administración por vía oral. No obstante, los datos preclínicos muestran que eplerenona y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de ratas, y que las crías de ratas expuestas por esta vía se desarrollaron con normalidad. Debido al desconocimiento de los efectos adversos potenciales en el lactante, se debe decidir entre suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad en seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de eplerenona sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Eplerenona no causa somnolencia ni deterioro de la función cognitiva, pero cuando se conduzca un vehículo o se utilice maquinaria, se debe tener presente la posibilidad de la aparición de mareos durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

En dos estudios (EPHESUS y Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), la incidencia global de efectos adversos notificado con eplerenona fue similar a placebo.
Los acontecimientos adversos que se describen a continuación son aquellos para los que se sospechó una relación causal con el tratamiento y que superaron a los del grupo tratado con placebo o que fueron graves y significativamente más frecuentes que en el grupo tratado con placebo, junto a los observados durante la experiencia postcomercialización. Los acontecimientos adversos se clasifican por sistema corporal y según

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100, raros (≥1/10000 a <1000), muy raros (<1/10000), frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas a fármacos en estudios controlados con placebo de eplerenona

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones		
	Poco frecuentes	pielonefritis, infección, faringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	eosinofilia
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	hiperpotasemia (véanse las secciones 4.3 y 4.4), hipercolesterolemia
	Poco frecuentes	Hiponatraemia, deshidratación, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Síncope , mareo, cefalea
	Poco frecuentes	hipoestesia
Trastornos cardiacos	Frecuentes	insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular
	Poco frecuentes	taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	hipotensión
	Poco frecuentes	trombosis arterial periférica, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Poco frecuentes	flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción, prurito
	Poco frecuentes	Angioedema, hiperhidrosis,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	espasmos musculares, dolor de espalda
	Poco frecuentes	dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	alteración renal (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	colecistitis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	astenia
	Poco frecuentes	malestar general
Exploraciones complementarias	Frecuentes	urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre
	Poco frecuentes	receptor del factor de crecimiento epidérmico disminuido, glucosa elevada en sangre

En el estudio EPHESUS, hubo numéricamente más casos de ictus en el grupo de pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de ictus en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (30) frente al grupo placebo (22). En el studio EMPHASIS-HF, el número de casos de ictus en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) fue 9 en el grupo de eplerenona y 8 en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

No se ha descrito ningún caso de acontecimientos adversos asociados con sobredosis de eplerenona en humanos.

La manifestación de sobredosis en humanos más probable sería la hipotensión o la hiperpotasemia.

Eplerenona no se puede eliminar por hemodiálisis. Eplerenona ha demostrado unirse de forma considerable al carbón activo. Si ocurriera algún episodio de hipotensión, se debería iniciar tratamiento de soporte. Si se desarrolla hiperpotasemia, se debe iniciar tratamiento estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes comparada con su afinidad por los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona. Eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que está involucrada en la regulación de la tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad CV.

Efectos farmacodinámicos

Eplerenona ha demostrado producir aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, debido a la inhibición de la regulación mediante retroalimentación negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. Los consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de eplerenona.

En los estudios de escalada de dosis en insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de la NYHA), la adición de eplerenona a la terapia estándar causó aumentos esperados dosis dependientes de aldosterona. De un modo similar, en un subestudio cardiorrenal del EPHESUS, la terapia con eplerenona produjo un aumento significativo de la aldosterona. Estos resultados confirman el bloqueo del receptor mineralocorticoide en estas poblaciones.

Eplerenona se investigó en el estudio EPHESUS. EPHESUS fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración, en 6632 sujetos con IM agudo, disfunción ventricular izquierda (medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] ≤ 40%), y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Dentro del periodo de 3-14 días (media 7 días) después de un IAM, los sujetos recibieron eplerenona o placebo además de las terapias estándar con una dosis inicial de 25 mg una vez al día e incrementando hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día tras 4 semanas si el potasio sérico era < 5,0 mmol/L. Durante el estudio, los sujetos recibieron tratamiento estándar que incluyó ácido acetilsalicílico (92%), inhibidores de la ECA (90%), beta-bloqueantes (83%), nitratos (72%), diuréticos de asa (66%) o inhibidores de la HMG CoA reductasa (60%).

En el estudio EPHESUS, las variables co-primarias fueron mortalidad por cualquier causa y la variable combinada de muerte CV u hospitalización CV; el 14,4% de los pacientes tratados con eplerenona y el 16,7% de los pacientes tratados con placebo murieron (todas las causas), mientras que el 26,7% de los pacientes tratados con eplerenona y el 30,0% de los pacientes tratados con placebo cumplieron los criterios de la variable combinada de muerte u hospitalización CV. De este modo, en el estudio EPHESUS, eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 15% (RR 0,85; IC 95%, 0,75-0,96; p= 0,008) comparado con placebo, principalmente por reducir la mortalidad cardiovascular (CV). El riesgo de muerte CV o de hospitalización CV se redujo en un 13% con eplerenona (RR 0,87; IC 95%, 0,79-0,95;

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

p=0,002). Las reducciones del riesgo absoluto para las variables de mortalidad por cualquier causa y mortalidad u hospitalización CV fueron un 2,3 % y un 3,3%, respectivamente. La eficacia clínica se demostró principalmente cuando se inició la terapia con eplerenona en sujetos < 75 años de edad. Los beneficios del tratamiento en aquellos sujetos con más de 75 años de edad no son claros. La clasificación funcional de la NYHA mejoró o se mantuvo estable en una proporción mayor y estadísticamente significativa de sujetos que recibieron eplerenona comparado con placebo. La incidencia de hiperpotasemia fue del 3,4% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 2,0% en el grupo placebo (p<0,001). La incidencia de hipopotasemia fue de 0,5% en el grupo de pacientes tratados con eplerenona frente al 1,5% en el grupo placebo (p < 0,001).

No se observaron efectos consistentes de eplerenona sobre la frecuencia cardiaca, la duración del QRS, o los intervalos PR o QT, en 147 sujetos sanos en los que se evaluaron los cambios electrocardiográficos durante los estudios farmacocinéticos.

En el estudio EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) se estudió el efecto de eplerenona cuando se añade a la terapia estándar sobre las variables clínicas en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y síntomas leves (clase funcional II de la NYHA).

Se incluyeron pacientes con al menos 55 años, una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≤ 30% o FEVI ≤35% además de una duración del QRS de >130 msec y que fueron hospitalizados por razones cardiovasculares (CV) 6 meses antes de la inclusión o bien si tenían un nivel plasmático de péptido natriurético tipo B (PNB) de al menos 250 pg/ml o un nivel plasmático de pro-PNB N-terminal de al menos 500 pg/mL en hombres (750 pg/mL en mujeres). El tratamiento se inició con una dosis de 25 mg eplerenona una vez al día y se aumentó a las 4 semanas a 50 mg una vez al día si los niveles de potasio eran < 5,0 mmol/L. Alternativamente, si el GFR estimado era de 30-49 mL/min/1,73 m2, se iniciaba el tratamiento con una dosis de 25 mg de eplerenona en días alternos y se aumentaba a 25 mg una vez al día.

En total, se aleatorizaron 2737 sujetos (doble ciego) a recibir tratamiento con eplerenona o placebo incluyendo una terapia de base con diuréticos (85%), inhibidores de la ECA (78%), antagonistas de los receptores de angiotensina II (19%), beta-bloqueantes (87%), antitrombóticos (88%), hipolipemiantes (63%) y glucósidos digitálicos (27%). El FEVI medio era ~26% y la duración media del QRS fue ~122 msec. La mayoría de los sujetos (83,4%) habían sido previamente hospitalizados por razones CV durante los 6 meses de aleatorización, siendo en alrededor de un 50% debido a insuficiencia cardiaca. Aproximadamente un 20% de los pacientes tenía desfibriladores implantados o terapia de resincronización cardiaca.

La variable principal, muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardiaca se produjo en 249 sujetos (18,3%) en el grupo de eplerenona y 356 (25,9%) sujetos en el grupo placebo (RR 0,63; IC 95%, 0,54-0,74; p<0,001). El efecto de eplerenona sobre los resultados de la variable principal era concordante en todos los subgrupos pre-especificados.

La variable secundaria de mortalidad por todas las causas se alcanzó en 171 (12,5%) sujetos del grupo de eplerenona y 213 (15,5%) sujetos del grupo de placebo (RR 0.76; IC 95%, 0,62-0,93; p = 0,008). Se notificó muerte por causas CV en 147 (10,8%) sujetos del grupo de eplerenona y 185 (13,5%) sujetos del grupo de placebo (RR 0,76; IC 95%, 0,61-0,94; p = 0,01).

Durante el estudio, se notificó hiperpotasemia (nivel de potasio sérico > 5,5 mmol/L) en 158 sujetos (11,8%) del grupo de eplerenona y en 96 sujetos (7,2%) en el grupo de placebo (p < 0,001). La hipopotasemia, definida como niveles de potasio sérico < 4,0 mmol/L, era estadísticamente inferior en el grupo de eplerenona comparado con placebo (38,9% para eplerenona comparado con 48,4% para placebo, p<0.0001).

Población pediátrica

Eplerenona no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un estudio de diez semanas con sujetos pediátricos con hipertensión (intervalo de edad de 4 a 16 años, n=304), la administración de eplerenona, en dosis (desde 25 mg hasta 100 mg diarios) que produjeron una exposición similar a la de los adultos, no redujo la tensión arterial de forma eficaz. En este estudio y en un estudio de un año de duración de seguridad pediátrica con 149 sujetos (en un rango de edad entre 5 y 17 años), el perfil de seguridad fue similar al de los adultos. Eplerenona no se ha estudiado en pacientes hipertensos menores de 4 años, ya que el estudio con pacientes pediátricos de más edad reveló su falta de eficacia (ver sección 4.2).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de eplerenona es del 69% tras la administración de un comprimido oral de 100 mg. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de eplerenona. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de aproximadamente en 1,5 a 2 horas. Tanto las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) como el área bajo curva (AUC) son proporcionales a la dosis para dosis de 10 a 100 mg, y menos proporcionales para dosis por encima de 100 mg. Se alcanza el estado estacionario en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

Eplerenona se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente y se une principalmente a las glucoproteínas ácidas alfa 1. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario está estimado de 42-90 L. Eplerenona no se une de forma preferente a los glóbulos rojos.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo de eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en el plasma humano.

Eliminación

Se recuperó menos del 5% de la dosis de eplerenona como fármaco inalterado en orina y heces. Después de una única dosis oral del fármaco radiomarcado, aproximadamente un 32% de la dosis se excretó en las heces y aproximadamente un 67% se excretó en la orina. La semivida de eliminación de eplerenona es aproximadamente de 3 a 6 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/hr.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Edad, Sexo, y Raza

Se ha investigado la farmacocinética de eplerenona a una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), en hombres, mujeres y en raza negra. No hubo una diferencia significativa en la farmacocinética de eplerenona entre hombres y mujeres. En estado estacionario, los sujetos ancianos tuvieron aumentos en la Cmax (22%) y en el AUC (45%) comparado con los sujetos más jóvenes (18 a 45 años). En estado estacionario, la Cmax fue un 19% más bajo y el AUC fue un 26% más bajo en los sujetos de raza negra (ver sección 4.2.).

Población pediátrica

Un modelo farmacocinético de población para concentraciones de eplerenona obtenido a partir de dos estudios en 51 pacientes pediátricos hipertensos con edades comprendidas entre los 4 y los16 años identificaron que el peso corporal del paciente tenía un efecto estadísticamente significativo en el volumen de distribución de eplerenona, pero no en su aclaramiento. Se prevé que el volumen de distribución y la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

exposición máxima de eplerenona en un paciente pediátrico con un peso más elevado serán similares a los de un adulto con un peso corporal similar; en un paciente con peso inferior a 45 kg, el volumen de distribución es aproximadamente un 40% más bajo y se prevé que la exposición máxima será superior a la de un adulto normal. En pacientes pediátricos, el tratamiento con eplerenona se inició con 25 mg una vez al día y se aumentó a 25 mg dos veces al día a las dos semanas y, finalmente, a 50 mg dos veces al día si estaba clínicamente indicado. Con estas dosis, las concentraciones de eplerenona más altas observadas en pacientes pediátricos no superaron de forma sustancial las concentraciones de los adultos que iniciaron la administración con dosis de 50 mg una vez al día.

Insuficiencia renal
Se evaluó la farmacocinética de eplerenona en pacientes con grados diversos de insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis. Comparado con los sujetos control, el AUC y la Cmax en estado estacionario se incrementaron en un 38% y un 24%, respectivamente, en los pacientes con insuficiencia renal grave y se disminuyeron en un 26% y un 3%, respectivamente, en los pacientes en hemodiálisis. No se observó ninguna correlación entre el aclaramiento plasmático de eplerenona y el aclaramiento de creatinina. La eplerenona no se elimina por 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 se ha comparado con sujetos sanos. La Cmax y el AUC en estado estacionario de eplerenona aumentaron en un 3,6% y un 42%, respectivamente (ver sección 4.2). Puesto que el empleo de eplerenona no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave, 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). Comparado con sujetos sanos de la misma edad, peso y sexo, el AUC y la C_{max} en estado estacionario en los pacientes con insuficiencia cardíaca fueron un 38% y un 30% más altos, respectivamente. Consecuentemente con estos resultados, un análisis farmacocinético poblacional de eplerenona basado en un subgrupo de pacientes del EPHESUS indicó que el aclaramiento de eplerenona en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue similar al de los sujetos de edad avanzada sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observó una atrofia prostática en perros y ratas a niveles de exposición ligeramente superiores a los niveles de exposición clínica. Los cambios prostáticos no se asociaron con consecuencias funcionales adversas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Hipromelosa (E464)
Laurilsaulfato sódico
Talco (E553b)
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa (E464)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Polisorbato 80 (E433)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster de PVC/Aluminio.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ó 100 comprimidos
Envases blíster unidosis conteniendo 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, ó 100 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INDUSTRIA QUÍMICA Y FARMACÉUTICA VIR, S.A.
C/Laguna, 66-68-70 Pol. Industrial Urtinsa II
28923 Alcorcón Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eplerenona Vir 25 mg comprimidos EFG: 75724
Eplerenona Vir 50 mg comprimidos EFG: 75725

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios