



Las 5 W's de Elecor[®]

**USO DE LA EPLERENONA
EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA
CARDIACA**

Autores:

Dr. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ
Jefe de Servicio de Cardiología del
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dr. LUIS MANZANO ESPINOSA
Jefe de Servicio de Medicina Interna del
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Introducción

WHY¹

4

Los antagonistas de los receptores de mineralcorticoides (ARM) han demostrado un beneficio muy marcado en el tratamiento de los pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección (FE) $\leq 35\%$. La evidencia sobre el uso de eplerenona está sustentada por el estudio EMPHASIS-HF en pacientes en clase funcional (CF) II. Las Guías ESC 2016 para diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica conceden al uso de los ARM, y en concreto a la **eplerenona, una indicación máxima con una clase de recomendación I y un grado de evidencia A.**

WHO²

7

Los ARM está indicados en todos los pacientes con IC y FE $\leq 35\%$ sintomáticos (CF II-IV). La eplerenona tiene la ventaja sobre la espironolactona de que posee una **mayor especificidad en el bloqueo de los receptores mineralcorticoides**, y a diferencia de la espironolactona es **muy poco frecuente la aparición de ginecomastia e impotencia sexual.**

WHEN

8

En todos los pacientes después del uso de betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), a la dosis máxima recomendada o tolerada. En opinión de los autores, también debería contemplarse su uso en aquellos con FE entre 36 y 39 %, de manera que su indicación podría incluir todo el espectro de pacientes con FE reducida ($< 40\%$).

WHERE^{3,4}

10

En la IC con FE $\leq 35\%$, junto con la terapia habitual, tanto en el entorno ambulatorio como hospitalario. La eplerenona también reduce la morbimortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente que presentan síntomas de IC (o diabetes *mellitus*) y tienen una FE $\leq 40\%$.

WAY⁵

11

El principal efecto secundario de los ARM, como la eplerenona, es la hiperpotasemia. Su uso adecuado previene en la mayoría de los casos su aparición. En general, su uso está contraindicado cuando antes de introducir el fármaco la cifra de K en sangre es > 5 mEq/l, o el filtrado glomerular < 30 ml/min. Tras el tratamiento se deben monitorizar ambos parámetros de acuerdo con las recomendaciones de las guías.

WHY

Por qué

La utilización de la eplerenona en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) está sustentada por el estudio EMPHASIS-HF¹.

Diseño del estudio EMPHASIS-HF

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado¹ en el que se investigó la eficacia de la eplerenona en la disminución de la morbilidad en pacientes con IC crónica y fracción de eyección (FE) reducida ($\leq 30\%$, o $\leq 35\%$ si la duración del intervalo QRS era ≥ 130 ms) y clase funcional (CF) II. Todos los pacientes debían recibir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), y un betabloqueante (salvo contraindicado) a las dosis recomendadas o máximas toleradas. Además, tenían que haber presentado una hospitalización en los 6 meses previos por causa cardiovascular, o bien tener unos valores plasmáticos de péptidos natriuréticos elevados (BNP ≥ 250 pg/ml, o NT-proBNP ≥ 500 pg/ml en varones o ≥ 750 pg/ml en mujeres).

Se excluyeron los casos con infarto agudo de miocardio, CF III-IV, potasemia > 5 mEq/l o filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min.

Se incluyeron 2.737 pacientes (eplerenona 1.364, placebo 1.373). El grupo de intervención recibió inicialmente 25 mg/día de eplerenona durante 4 semanas, incrementándose posteriormente a 50 mg/día, siempre y cuando la potasemia fuese ≤ 5 mEq/l. En aquellos casos en los que el FGe estaba entre 30-49 ml/min, la dosis inicial fue de 25 mg a días alternos, aumentándose a 25 mg/día tras 4 semanas si la cifra de potasio era ≤ 5 mEq/l. Posteriormente, los pacientes fueron evaluados cada 4 meses y en función de la potasemia la dosis se mantuvo, redujo (K 5,5-5,9 mEq/l) o suspendió (K ≥ 6 mEq/l).

La mediana del periodo de seguimiento fue de 21 meses. Es importante resaltar que el análisis interino de los resultados del estudio mostró un beneficio muy marcado de la eplerenona, de manera que el ensayo se detuvo prematuramente.

Principales resultados de la eficacia de la eplerenona en el estudio EMPHASIS-HF

El uso de eplerenona mostró¹ una reducción del riesgo relativo (RRR) muy significativa en la incidencia de los principales eventos evaluados:

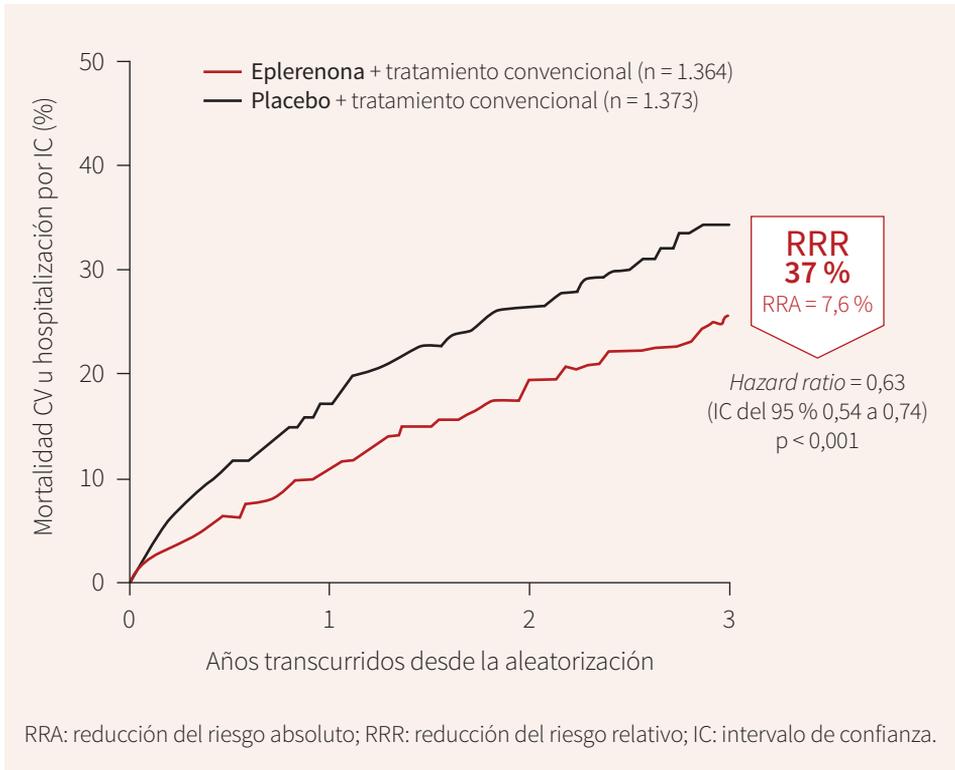
- Mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC (variable de valoración primaria combinada): RRR del 37 % ($p < 0,001$; figura 1).

- Mortalidad total: RRR del 24 % (p = 008).
- Hospitalización por cualquier causa: RRR del 23 % (p < 0,001).
- Hospitalización por IC: RRR del 42 % (p < 0,001).

Sobre la base de estos resultados, se estimó que el número de pacientes que debían ser tratados durante 1 año para evitar un evento incluido en la variable principal de valoración era de 19, y para evitar una muerte por cualquier causa, de 51.

También debe reseñarse que el beneficio del grupo tratado con eplerenona, respecto a la variable principal de valoración, se mantuvo en los distintos subgrupos estratificados, según las características clínicas de los pacientes: edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular o tratamiento concomitante.

Figura 1. Mortalidad CV u hospitalización por IC en EMPHASIS-HF



Modificado de Zannad F, et al. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.

— Seguridad de la eplerenona en el estudio EMPHASIS-HF —

Un hecho también destacado¹ fue que el número de pacientes que, durante el tiempo de seguimiento, suspendieron el tratamiento con eplerenona (13,8 %) fue inferior al de placebo (16,2 %).

Sí se apreció un aumento significativo de hiperpotasemia en el grupo que recibió eplerenona (8 % frente al 3,7 % en el de placebo). En cuanto a los episodios de hiperpotasemia grave (≥ 6 mEq/l), no hubo diferencias significativas entre eplerenona y placebo (2,5 % frente a 1,9 %, respectivamente; $p = 0,29$).

En resumen, el estudio EMPHASIS-HF aporta una evidencia muy sólida, tanto en eficacia como en seguridad, para el uso de eplerenona en los pacientes con IC y FE reducida. Es necesario monitorizar las cifras de potasio plasmático durante su administración. Sobre la base de este estudio, las Guías Europeas de IC de 2016 conceden al uso de eplerenona una indicación máxima, con una clase de recomendación I y un grado de evidencia A.

WHO

Para quién

La evidencia aportada por el ensayo clínico EMPHASIS-HF supuso la inclusión de la eplerenona en las guías de práctica clínica como tratamiento de base de la IC. Su uso está indicado en todos los pacientes sintomáticos (Clase II-IV) y con FE \leq 35 %. Previamente a la introducción de la eplerenona, los pacientes deben recibir tratamiento con IECA o ARA II y betabloqueante (si no contraindicado) a las dosis recomendadas o máximas toleradas.

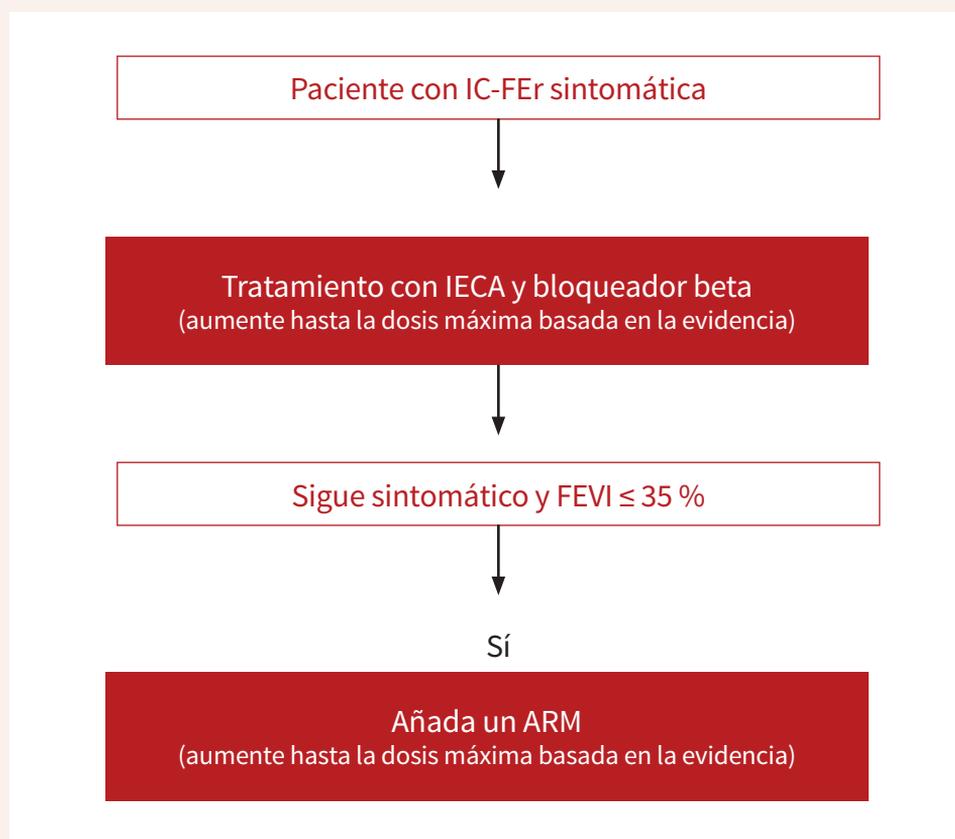
Las guías también incluyen otro antagonista de los receptores mineralcorticoides (ARM), la espironolactona. Este fármaco posee componentes moleculares similares a la progesterona, lo que justifica sus efectos adversos hormonales, como alteraciones menstruales, disfunción eréctil, ginecomastia y mastodinia, que pueden ser motivo de intolerancia y falta de adherencia. La eplerenona tiene la ventaja sobre la espironolactona de que posee una mayor especificidad en el bloqueo de los receptores mineralcorticoides, con una menor afinidad por otros receptores, y a diferencia de la espironolactona es muy poco frecuente la aparición de los efectos adversos hormonales mencionados².

WHEN

Cuándo

De acuerdo con las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología de IC, la eplerenona debe administrarse al paciente con FE \leq 35% que permanece sintomático (CF II-IV), junto con la terapia habitual, después de recibir tratamiento con IECA o ARA II y betabloqueante (si no contraindicado) a las dosis recomendadas o máximas toleradas. Teniendo en cuenta que esta circunstancia sucede muy frecuentemente, en el momento actual prácticamente todos los expertos incluyen los ARM, y en concreto la eplerenona, en la triple terapia básica configurada por IECA o ARA II + betabloqueante + ARM (figura 2).

Figura 2. Algoritmo del tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección reducida (FEr)



Tomado de la edición en castellano de las Guías Europeas del 2016 de insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2016;69:1167.e1-e85

En opinión de los autores de este documento, también debería contemplarse su uso en aquellos con FE entre 36 y 39 %, de manera que su indicación podría incluir todo el espectro de pacientes con FE reducida (< 40 %). Consideramos que las diferencias entre 35 y 40 % son irrelevantes desde un punto de vista fisiopatológico, y por tanto ante un paciente concreto que reúna los demás criterios y su FE sea < 40 % estaría recomendada la administración de un ARM, como la eplerenona.

WHERE

Dónde

La eplerenona debe utilizarse en los pacientes con IC crónica y FE reducida que reúnan los criterios anteriormente comentados, tanto en el entorno ambulatorio como hospitalario, para mejorar los síntomas, reducir el riesgo de hospitalización y aumentar la supervivencia.

La eplerenona también ha sido evaluada en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM; estudio EPHEsus)³. En esta situación clínica ha sido el único ARM que ha demostrado beneficio. El ensayo clínico EPHEsus incluyó a 6.632 pacientes con IAM reciente que presentaban una FE \leq 40%. Además, tenían que presentar síntomas de IC o padecer diabetes mellitus. Los resultados demostraron que la adición de eplerenona al tratamiento óptimo reducía la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. A raíz de este estudio, las guías de práctica clínica en el IAM con elevación del ST aconsejan el uso de eplerenona en estos pacientes, con una clase de recomendación I y un grado de evidencia B⁴.

WAY

Modo de uso

La administración de eplerenona en los pacientes con IC debe realizarse siguiendo estrictamente las recomendaciones establecidas, para evitar la aparición de insuficiencia renal, y sobre todo de hiperpotasemia, que es su efecto secundario más importante. En la documentación suplementaria disponible *online* de las Guías Europeas de IC de 2016 puede consultarse de forma exhaustiva las normas de uso de eplerenona⁵. Las más importantes, con algunos matices, en opinión de los autores son:

Dosis

- Inicial con FGe ≥ 50 ml/min: 25 mg/día.
- Inicial con FGe 30-49 ml/min: 25 mg/días alternos.
- Dosis objetivo: 50 mg/día.

Contraindicaciones

- Alergia a la medicación.
- Disfunción renal significativa: creatinina $> 2,5$ mg/dl o FGe < 30 ml/min.
- Potasemia > 5 mEq/l.
- Tratamiento previo combinado de IECA y ARA II. Previamente a la introducción de eplerenona debe suspenderse el ARA II.

En las guías europeas no consideran contraindicación absoluta los criterios de disfunción renal e hiperpotasemia expuestos, sino motivo de precaución especial.

Precauciones

Interacciones medicamentosas: suplementos de potasio, otros ahorradores de K, antiinflamatorios no esteroideos, trimetoprim-sulfametoxazol, inhibidores potentes de la enzima CYP3A4, inhibidores de la renina.

Modo de uso

- Determinar la función renal y la potasemia antes del inicio.
- Comenzar con una dosis baja.
- Considerar aumentar la dosis después de 4-8 semanas, si buena tolerancia a la eplerenona ($K^+ < 5$ mEq/l y FGe > 30 ml/min).
- Monitorizar la función renal y la potasemia después de 1 y 4 semanas del inicio o del incremento de la dosis. Posteriormente a las 8, 12 semanas, 6, 9 y 12 meses; y a partir de los 12 meses cada 4 meses.

Reducción o suspensión

- Potasemia $> 5,5$ mEq/l o creatinina $> 2,5$ mg/dl o FGe < 30 ml/min reducir la dosis la mitad y monitorizar estrechamente la función renal y el K^+ .
- Potasemia > 6 mEq/l o creatinina $> 3,5$ mg/dl o FGe < 20 ml/min suspender la eplerenona.

Bibliografía

1. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
2. Liew D, Krum H. Aldosterone receptor antagonists for hypertension: what do they offer? *Drugs.* 2003;63:1963-72.
3. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
5. www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ehw128_Addenda.pdf

FICHA TÉCNICA 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. ELECOR® 25 mg comprimidos recubiertos con película. ELECOR® 50 mg comprimidos recubiertos con película.

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 35,7 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4). Cada comprimido de 50 mg contiene 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 de 25 mg: comprimido amarillo marcado con "NSR" encima de "25". Comprimido de 50 mg: comprimido amarillo marcado con "NSR" encima de "50".

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 \leq 40 %) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente. · Para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca (crónica) de clase II de la NYHA y disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI \leq 30 %) añadido a la terapia estándar óptima.

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 infarto de miocardio:* 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, 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 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 a suspender el tratamiento
\geq 6,0	Suspender	N/A

Después de suspender el tratamiento con eplerenona debido a un potasio sérico \geq 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.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de eplerenona en niños y adolescentes. *Pacientes de edad avanzada.* No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada. Debido al deterioro de la función renal relacionado con la edad, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado en los pacientes de edad avanzada. 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). *Pacientes con 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). 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. Eplerenona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl $<$ 30 ml/min) (ver sección 4.3). Eplerenona no es dializable. *Pacientes con 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 inicial de 25 mg al día. Las dosis no deben superar los 25 mg al día (ver sección 4.5). Eplerenona puede ser administrada con o sin alimentos.

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 m²). · Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). · Pacientes que están recibiendo tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, 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 convertidora de angiotensina (ECA) y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) junto con eplerenona. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Hiperpotasemia.** Consistentemente con 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 convertidora 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.* Se deben monitorizar los niveles de potasio regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo la 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 consiguiente, se debe tratar a estos pacientes con cautela. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis (ver secciones 4.2 y 4.3). *Deterioro de la función hepática.* No se observó ninguna elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mmol/L en los 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 4.3). *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 tacrolimus (ver sección 4.5). *Lactosa.* Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **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/o 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, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA).* El riesgo de hiperpotasemia puede aumentar cuando eplerenona se utiliza en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (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 convertidora 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 deben monitorizar los niveles del litio sérico con frecuencia (ver sección 4.4). *Ciclosporina, tacrolimus.* La ciclosporina y el tacrolimus pueden dar lugar a una insuficiencia renal y un aumento del riesgo de hiperpotasemia. Debe evitarse el uso concomitante de eplerenona y ciclosporina o tacrolimus con eplerenona. Si es necesario, se recomienda una monitorización frecuente del potasio sérico y de la función renal cuando se administran ciclosporina y/o tacrolimus durante el tratamiento con eplerenona (ver sección 4.4). *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).* El tratamiento con AINES puede provocar un fallo renal agudo por actuar directamente a nivel de la filtración glomerular, especialmente en pacientes con un mayor riesgo (pacientes de edad avanzada y/o deshidratados). Los pacientes que reciben eplerenona y AINES se deben hidratar adecuadamente y monitorizar para observar la función renal antes de iniciar el tratamiento. *Trimetoprima.* La administración concomitante de trimetoprima 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 de edad 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, neurolepticos, amifostina, baclofeno.* La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede aumentar potencialmente el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión postural. *Glucocorticoides, tetracosáida.* 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 es un inhibidor de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. Eplerenona no es un sustrato ni un inhibidor de la Glicoproteína P. *Digoxina.* La exposición sistémica (AUC) a digoxina aumenta en un 16 % (90 % CI: 4 % - 30 %) cuando se administra conjuntamente con eplerenona. Se debe tener precaución cuando se dosifica la 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). Está contraindicado el uso concomitante de eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nefelavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona (ver sección 4.3). - Inhibidores leves a moderados del CYP3A4: La coadministración con eritromicina, itraquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamil 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. 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 (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [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. El efecto adverso más frecuentemente notificado en el estudio EMPHASIS-HF fue hipotensión con una incidencia de 8,7 % y 4 % con eplerenona y placebo respectivamente. *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 o que se observaron durante la experiencia postcomercialización. Los acontecimientos adversos se clasifican por sistema corporal y según su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	infección pielonefritis, faringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Poco frecuentes</i>	eosinofilia
Trastornos endocrinos <i>Poco frecuentes</i>	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	hipertensión (ver secciones 4.3 y 4.4) hiponatremia, deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes</i>	insomnio
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	mareo, síncope cefalea, hipoestesia
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	insuficiencia ventricular izquierda, fibrilación auricular taquicardia
Trastornos vasculares <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	hipotensión trombosis arterial periférica, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes</i>	tos
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	diarrea, náuseas, estreñimiento vómitos, flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i> <i>Frecuencia no conocida</i>	erupción, prurito hiperhidrosis angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	espasmos musculares, dolor musculoesquelético dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios <i>Frecuentes</i>	alteración renal (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos hepatobiliares <i>Poco frecuentes</i>	colecistitis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama <i>Poco frecuentes</i>	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Poco frecuentes</i>	astenia, malestar general
Exploraciones complementarias <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre 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 estudio EMPHASIS-HF, el número de casos de ictus en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) fue de 9 en el grupo de eplerenona y de 8 en el grupo de 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: www.notificaram.es. **4.9 Sobre dosis.** No se ha descrito ningún caso de acontecimientos adversos asociados con sobre dosis de eplerenona en humanos. La manifestación de sobre dosis más probable sería la hipotensión o la hipertensión. Eplerenona no se elimina por hemodilísis. Eplerenona ha demostrado unirse de forma considerable al carbón activo. Si ocurriera algún episodio de hipotensión, se debería iniciar tratamiento de soporte. Si se desarrollase hipotensión, se debería iniciar tratamiento estándar. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** *Núcleo del comprimido:* Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina (E460). Croscarmelosa de sodio (E468). Hipromelosa (E464). Laurilsulfato de sodio. Talco (E553b). Estearato de magnesio (E470b). *Recubrimiento del comprimido:* Opadry amarillo: Hipromelosa (E464). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 400. Polisorbato 80 (E433). Óxido de hierro amarillo (E172). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres precortados unidos de PVC opaco/Al conteniendo 30, 50 ó 200 (10 envases de 20 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.** ALMIRALL, S.A. General Mitre, 151. 08022 Barcelona. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** ELECOR® 25 mg comprimidos recubiertos con película: nº de registro 66.756. ELECOR® 50 mg comprimidos recubiertos con película: nº de registro 66.757. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Abril de 2005. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 03/2016. **11. PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE FINANCIACIÓN, REEMBOLSO Y PRECIO:** Financiado por el SNS. Con receta médica. Aportación Reducida. Bajo licencia Pfizer. ELECOR® 25 mg comprimidos recubiertos con película 30 comprimidos: PVL: 17,09 €; PVP IVA: 26,68 €; ELECOR® 50 mg comprimidos recubiertos con película 30 comprimidos: PVL: 34,17 €; PVP IVA: 53,34 €; ELECOR® 25 mg comprimidos recubiertos con película 200 comprimidos (EC): PVL: 341,70 €; PVP IVA: 415,64 €

Elecor[®]
EPLERENONA



**LA LLAVE A UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA
PARA SUS PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDÍACA CRÓNICA**

 **Almirall**

Soluciones pensando en ti

www.almirallmed.es