

Oldrén

Eplerenona

Vía oral

Comprimidos recubiertos 25 y 50 mg

Fórmulas

Oldrén 25 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Eplerenona 25 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa polvo; Croscarmelosa sódica; Lauril sulfato de sodio; Talco; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Óxido de hierro amarillo; Polietilenglicol 6000; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetina; Dióxido de titanio.

Oldrén 50 Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Eplerenona 50 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa polvo; Croscarmelosa sódica; Lauril sulfato de sodio; Talco; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Óxido de hierro amarillo; Polietilenglicol 6000; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetina; Dióxido de titanio.

Acción terapéutica

Antihipertensivo. Antagonista de la aldosterona.

Indicaciones

Insuficiencia cardíaca post infarto de miocardio:

La Eplerenona está indicada, agregada al tratamiento estándar que incluye a los betabloqueantes, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI \leq 40 %) y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca, después de un infarto de miocardio reciente.

Hipertensión arterial:

La Eplerenona está indicada en el tratamiento de la hipertensión arterial, sola o asociada a otros antihipertensivos.

Acción farmacológica

La Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos e impide la unión de la aldosterona, hormona del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) involucrada en la regulación de la presión arterial y en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la Eplerenona produce aumentos sostenidos en la renina y la aldosterona plasmáticas debido a la inhibición de la retroalimentación negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. El aumento de la actividad de la renina plasmática y de la concentración de aldosterona no superan los efectos inhibidores de Eplerenona. No se han informado efectos significativos de la Eplerenona sobre la frecuencia cardíaca, ni sobre la duración del QRS o de los intervalos PR o QT.

Farmacocinética:

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de la Eplerenona. Se ha informado que las concentraciones máximas en plasma se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la ingestión y que las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo curva (AUC) son proporcionales a la dosis en el rango de 10 a 100 mg y menos proporcionales para dosis mayores. El estado estacionario se alcanza a los 2 días de tratamiento. Los alimentos no afectan la absorción. La Eplerenona presenta una unión a las proteínas plasmáticas de alrededor de 50%, principalmente a las glucoproteínas ácidas α -1. El volumen de distribución aparente se ha estimado en alrededor de 50 litros. El metabolismo de la Eplerenona está mediado en su mayor parte por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, sin haberse identificado metabolitos activos en el plasma humano y recuperándose menos del 5% de la dosis de como droga sin modificar en orina y heces. Se ha informado que después de una dosis oral única, aproximadamente 32% de la dosis se elimina en las heces y 67% en la orina. La vida media de eliminación de la Eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas.

Pacientes ancianos: Los sujetos ancianos presentaron un aumento de 22% en la C_{max} y de 45% en el AUC (45%) en estado estacionario comparados con los sujetos más jóvenes. Insuficiencia renal: Comparados con los sujetos con función renal normal, los pacientes con insuficiencia renal severa presentaron aumentos de 38% y 24% en el AUC y la C_{max} en el estado estacionario, respectivamente. Estos parámetros disminuyeron 26% y 3% respectivamente, en los pacientes en hemodiálisis. No se observó ninguna correlación entre el aclaramiento plasmático de Eplerenona y el clearance de creatinina. La Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: Se ha informado que la C_{max} y el AUC en estado estacionario aumentaron 3,6% y 42%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

Insuficiencia cardíaca: Se ha informado que en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la clasificación NYHA) el AUC y la C_{max} en estado estacionario fueron un 38% y un 30% más altos, respectivamente que en los pacientes con función cardíaca normal, aunque no se observaron diferencias en el aclaramiento de la droga.

Posología y forma de administración

Insuficiencia cardíaca post infarto de miocardio:

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg una vez al día y aumentarlo en forma progresiva hasta alcanzar la dosis de 50 mg / día dentro de las cuatro semanas, si es tolerada por el paciente.

Oldrén puede administrarse con las comidas o lejos de ellas.

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

No debe iniciarse el tratamiento con Eplerenona en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico $>$ 5,5 mEq / litro (mmol / litro). Se ha informado que la mayor incidencia de hiperkalemia se produce dentro de los primeros tres meses de tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento, se debe ajustar la dosis basándose en la concentración sérica de potasio, como se muestra a continuación:

Potasio sérico (mEq/litro)	Ajuste de dosis
$<$ 5,0	Aumentar de 25 mg cada dos días a 25 mg al día Aumentar de 25 mg al día a 50 mg al día
5,0 a 5,4	Ninguno
5,5 a 5,9	Disminuir de 50 mg al día a 25 mg al día Disminuir de 25 mg al día a 25 mg cada dos días Disminuir de 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento
\geq 6,0	Suspender el tratamiento

Si a causa del potasio sérico elevado (\geq 6,0 mEq / litro) es necesario suspender el tratamiento, éste podrá reiniciarse con una dosis de 25 mg cada dos días, siempre que el potasio haya descendido por debajo de 5,5 mEq / litro.

Hipertensión arterial:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. El efecto terapéutico pleno suele observarse dentro de las cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Si la respuesta terapéutica es inadecuada, se puede aumentar la dosis a 50 mg dos veces al día. No se recomienda emplear dosis mayores de 100 mg / día porque no producen disminución adicional de la presión arterial e implican un mayor riesgo de hiperkalemia. No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes ancianos o en la insuficiencia hepática leve a moderada. En los pacientes en tratamiento con inhibidores débiles del CYP3A4 (como eritromicina, saquinavir, verapamilo o fluconazol) se recomienda disminuir la dosis inicial a 25 mg una vez al día.

Contraindicaciones

Oldrén está contraindicado en **todos** los pacientes que presenten:

- Hipersensibilidad conocida a la Eplerenona o a cualquiera de los componentes del producto.
- Potasio sérico $>$ 5,5 mEq / litro (mmol / litro) al comienzo del tratamiento.
- Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina \leq 30 ml / min).
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nefelnavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

Oldrén está contraindicado en el tratamiento de la hipertensión en los pacientes que presenten:

- Diabetes tipo 2 con microalbuminuria.
- Creatinina sérica mayor de 2,0 mg / dl en varones y mayor de 1,8 mg / dl en mujeres.
- Clearance de creatinina $<$ 50 ml / minuto.
- Tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtireno o espironolactona) o suplementos de potasio.

Advertencias

Debido a su mecanismo de acción, la Eplerenona puede producir hiperkalemia. La hiperkalemia puede dar lugar a arritmias cardíacas serias. El riesgo de hiperkalemia se puede reducir con una correcta selección de los pacientes, evitando ciertos tratamientos concomitantes y efectuando controles periódicos. Se debe controlar el potasio sérico en todos los pacientes al comenzar el tratamiento y en cualquier cambio de dosis. Posteriormente se recomienda el control periódico, especialmente en los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia, tales como pacientes ancianos, con insuficiencia renal o diabetes. Por igual motivo, no se recomienda el empleo de suplementos de potasio después del inicio del tratamiento con Eplerenona. Se ha informado que la reducción de la dosis de Eplerenona disminuye los niveles de potasio sérico.

Precautiones

Se debe controlar regularmente el potasio sérico en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo aquellos que presentan microalbuminuria diabética y aquellos que reciben tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

El riesgo de hiperkalemia aumenta con la disminución de la función renal. Por tal motivo debe administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto de miocardio con valores de creatinina $>$ 2,0 mg / dl (varones) ó $>$ 1,8 mg / dl (mujeres) ó clearance de creatinina menor \leq 50 ml / minuto.

La Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

No se ha observado elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mEq / litro en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh clases A y B). En estos pacientes se debe controlar periódicamente el ionograma durante el tratamiento con

Eplerenona. No se ha evaluado el empleo de Eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, su uso está contraindicado.

No se recomienda la administración concomitante de Eplerenona con inductores potentes del CYP3A4.

Se debe evitar la administración de litio, ciclosporina y tacrolimus durante el tratamiento con Eplerenona.

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con trastornos hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

No se han efectuado estudios del efecto de la Eplerenona sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias. La Eplerenona no causa somnolencia ni deterioro de la función cognitiva, pero se debe tener presente la posibilidad de la aparición de mareos durante el tratamiento.

Embarazo: Los estudios en animales de experimentación no mostraron efectos adversos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto y el desarrollo postnatal. No existe información suficiente sobre el uso de Eplerenona en mujeres embarazadas. Se recomienda administrar con precaución a mujeres embarazadas, luego de una correcta evaluación de la relación riesgo / beneficio.

Lactancia: Se ha informado que la Eplerenona y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de las ratas y que las crías de ratas expuestas por esta vía se desarrollaron con normalidad. Se desconoce si la Eplerenona se excreta en la leche materna humana. Está contraindicada la administración de **Oldrén** a mujeres que se encuentren amamantando. Teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre, el médico debe decidir entre suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco.

Uso pediátrico: No existen datos suficientes de seguridad y eficacia en niños y adolescentes, por lo tanto, no está recomendado el uso de **Oldrén** en este grupo.

Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacodinámicas:

Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio: Debido al riesgo aumentado de hiperkalemia, no se debe administrar Eplerenona a pacientes que reciben diuréticos ahorradores de potasio y/o suplementos de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden potenciar el efecto de los medicamentos antihipertensivos y otros diuréticos.

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. Si esto fuera necesario, se recomienda controlar frecuentemente el potasio sérico y la función renal.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): El tratamiento con AINEs 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 AINEs concomitantemente.

Trimetoprima: La administración concomitante 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). Se recomienda un control frecuente del potasio sérico y de la función renal.

Bloqueantes α 1-adrenérgicos (por ejemplo: Prazosin, alfuzosina): Cuando se asocian los bloqueantes α 1-adrenérgicos con Eplerenona, existe un aumento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural. Se recomienda el control clínico de la hipotensión postural durante la administración conjunta con el bloqueante α 1-adrenérgico.

Antidepresivos tricíclicos, neurolepticos, amifostina, baclofeno: La administración conjunta de estos medicamentos con Eplerenona puede aumentar 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:

Se ha informado que la Eplerenona no es un inhibidor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 del citocromo P450. La Eplerenona no inhibe el metabolismo de clorzoxazona, diclofenac, metilfenidato, losartan, amiodarona, dexametasona, mefobarbital, fenitoina, fenacetina, dextrometorfano, metoprolol, tolbutamida, amlodipina, astemizol, cisaprida, etinil estradiol, fluoxetina, 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 farmacocinéticas clínicamente relevantes cuando la Eplerenona fue administrada concomitantemente con digoxina, warfarina, midazolam, cisaprida, ciclosporina, simvastatina, gliburida o anticonceptivos orales. La hierba de San Juan o hipérico (inductor de CYP3A4) ocasiona una disminución leve (30%) del AUC 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 AUC de la Eplerenona. Está contraindicado el uso concomitante de Eplerenona con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nefinavir, 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 AUC 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.

Reacciones adversas

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes con la Eplerenona son la hiperkalemia y el aumento de la creatinina sérica.

Las reacciones adversas que se describen a continuación, son aquellas en las que se sospechó una relación con el tratamiento o fueron graves y significativamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo.

Generales: Poco frecuentes: Astenia, malestar, fatiga, síndrome pseudo gripal.

Cardiovasculares: Frecuentes: Hipotensión arterial. Poco frecuentes: Fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda, hipotensión postural, trombosis arterial de miembros inferiores.

De la piel y anexos: Poco frecuentes: Prurito, aumento de la sudoración.

Gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, náuseas; Poco frecuentes: Flatulencia, vómitos, dolor abdominal.

Genitourinarias: Frecuentes: Función renal anormal; Poco frecuentes: Pielonefritis, albuminuria.

Endocrinas: Poco frecuentes: Ginecomastia, mastodinia, sangrado vaginal anormal. Hematológicas: Poco frecuentes: Eosinofilia.

Metabólicas y nutricionales: Poco frecuentes: Deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia.

Neurológicas: Frecuentes: Mareos; Poco frecuentes: Cefalea.

Osteomusculares: Poco frecuentes: Dolor de espalda, calambres en los miembros inferiores.

Psiquiátricas: Poco frecuentes: Insomnio.

Respiratorios: Poco frecuentes: Faringitis.

Pruebas de laboratorio: Frecuentes: Hiperkalemia, aumento de la creatinina; Poco frecuentes: Aumento del nitrógeno ureico, hiponatremia, aumento de la ALT y la GGT, hiperuricemia.

Sobredosificación

No existen informes de sobredosis con Eplerenona en seres humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosis podrían ser la hipotensión arterial o la hiperkalemia. Se ha informado que la Eplerenona se une en forma considerable al carbón activado. Se recomienda control clínico y tratamiento de soporte de la hipotensión arterial y de la hiperkalemia. La Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones

Oldrén 25 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color amarillo claro, codificados EE en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Oldrén 50 Comprimidos recubiertos: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, color amarillo claro, ranurados, codificados EE 50 en una cara, y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Venta bajo receta. *Industria Argentina.*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.923.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AAK Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Marzo de 2008.

Producto medicinal.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1122302841
12780 0317



20


ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

