

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INSPRA 25 mg comprimate filmate

INSPRA 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

INSPRA 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eplerenonă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 35,7 mg de lactoză monohidrat

INSPRA 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eplerenonă 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 71,4 mg de lactoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de culoare galbenă având inscripționat „Pfizer” pe una din fețe și „NSR/25” pe cealaltă față.

Comprimate de culoare galbenă având inscripționat „Pfizer” pe una din fețe și „NSR/50” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eplerenona este indicată:

- în asociere cu tratamentul standard incluzând beta-blocante, pentru scăderea riscului mortalității și morbidității cardiovasculare(CV) la pacienții cu boală stabilizată, cu disfuncție ventriculară stângă ($FEVS \leq 40\%$) și manifestări clinice evidente de insuficiență cardiacă după un infarct miocardic(IM) recent.
- în asociere cu tratamentul standard optim pentru scăderea riscului mortalității și morbidității (CV) la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă (cronică) clasa II New York Heart Association (NYHA) și disfuncție ventriculară stângă ($FEVS \leq 30\%$) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru regimuri individualizate de dozaj, sunt disponibile concentrațiile de 25 mg și 50 mg eplerenonă. Doza maximă admisă este 50 mg pe zi.

Pacienți cu insuficiență cardiacă după un IMc:

Doza de întreținere recomandată este de 50 mg eplerenonă o dată pe zi. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 25 mg eplerenonă o dată pe zi, doza crescându-se treptat, de preferat în decurs de 4 săptămâni, până la doza țintă de 50 mg eplerenonă o dată pe zi, în funcție de nivelul kaliemiei (vezi Tabelul 1). Tratamentul cu eplerenonă se începe de obicei după 3-14 zile de la apariția IM acut.

Pacienți cu insuficiență cardiacă (cronică) clasa II NYHA:

La pacienți cu insuficiență cardiacă cronică clasa II NYHA, tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 25 mg eplerenonă o dată pe zi, doza crescându-se treptat, de preferat în decurs de 4 săptămâni, până la doza țintă de 50 mg eplerenonă o dată pe zi, în funcție de nivelul kaliemiei (vezi Tabelul 1 și pct. 4.4).

La pacienții cu kaliemie > 5,0 mmol/l nu trebuie inițiat tratamentul cu eplerenonă (vezi pct. 4.3).

Kaliemia trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului cu eplerenonă, în cursul primei săptămâni de tratament și la o lună de la inițierea tratamentului sau de la ajustarea dozei. Kaliemia trebuie determinată periodic ori de câte ori se consideră necesar.

După inițierea tratamentului, doza de eplerenonă se ajustează în funcție de nivelul kaliemiei, conform Tabelului 1.

Tabelul 1: Ajustarea dozei după inițierea tratamentului

Kaliemie (mmol/l)	Acțiune	Ajustarea dozei
< 5,0	Creștere	de la 25 mg o dată la 2 zile până la 25 mg o dată pe zi de la 25 mg o dată pe zi până la 50 mg o dată pe zi
5,0 – 5,4	Menținere	nu este necesară ajustarea dozei
5,5 – 5,9	Scădere	de la 50 mg o dată pe zi la 25 mg o dată pe zi de la 25 mg o dată pe zi la 25 mg o dată la 2 zile de la 25 mg o dată la 2 zile până la întreruperea tratamentului
≥6,0	Întrerupere	nu este cazul

După întreruperea administrării de eplerenonă datorită kaliemiei $\geq 6,0$ mmol/l, tratamentul poate fi reinițiat cu o doză de 25 mg eplerenonă o dată la două zile, atunci când kaliemia scade sub 5 mmol/l.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea eplerenonei la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 și 5.2.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Datorită declinului funcției renale odată cu vârsta, riscul de hiperkaliemie este crescut la pacienții vârstnici. Acest risc poate fi crescut și mai mult în condițiile în care este asociată o altă afecțiune care duce la creșterea expunerii sistemice, în special o afecțiune hepatică ușoară sau moderată. Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei și ajustarea dozei conform Tabelului 1.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-60 ml/min), terapia trebuie inițiată cu 25 mg o dată la 2 zile, iar doza trebuie ajustată în funcție de nivelul kaliemiei (vezi Tabelul 1). Se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei.

Nu există experiență la pacienți cu insuficiență cardiacă post IM cu clearance al creatininei <50 ml/min. La acești pacienți eplerenona trebuie utilizată cu precauție.

Doze mai mari de 25 mg pe zi nu au fost studiate la pacienți cu clearance al creatininei <50 ml/min.

Eplerenona este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Eplerenona nu este dializabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datorită creșterii expunerii sistemice la eplerenonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, se recomandă monitorizarea frecventă și regulată a kaliemiei la acești pacienți, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent

În cazul unui tratament concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 cu acțiune ușoară până la moderată, de exemplu amiodaronă, diltiazem și verapamil, se poate începe cu o doză inițială de 25 mg de eplerenonă o dată pe zi. Doza nu trebuie să depășească 25 mg eplerenonă o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Eplerenona poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la eplerenonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți care la inițierea tratamentului prezintă o kaliemie >5,0 mmol/l.

Pacienți cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Pacienți aflați în tratament cu diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicină, telitromicină și nefazodonă) (vezi pct. 4.5).

Combinarea eplerenonei cu un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) plus un blocant al receptorului de angiotensină (BRA).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperkaliemia: În strânsă legătură cu mecanismul său de acțiune, în timpul tratamentului cu eplerenonă poate să apară hiperkaliemie. Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată la toți pacienții, atât la începutul tratamentului cât și la orice schimbare a dozei. După aceea, se recomandă monitorizarea periodică, în special la pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei, cum sunt pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2) și pacienții cu diabet. După inițierea tratamentului cu eplerenonă, datorită riscului crescut de hiperkaliemie, nu se recomandă utilizarea suplimentelor cu potasiu. Scăderea dozei de eplerenonă duce la scăderea kaliemiei. Într-un studiu s-a demonstrat că administrarea de hidroclorotiazidă concomitent cu eplerenonă, compensează creșterea kaliemiei.

Riscul de hiperkaliemie poate crește atunci când eplerenona este utilizată în asociere cu un IECA și/sau un BRA. Asocierea unui IECA și un BRA cu eplerenonă nu trebuie realizată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiență renală: Kaliemia trebuie monitorizată periodic la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei cu microalbuminurie diabetică. Riscul hiperkaliemiei crește odată cu alterarea funcției renale. Deși datele din studiul privind Eficacitatea Eplerenonei în Insuficiența Cardiacă Acută și Supraviețuirea Post-Infarct Miocardic (EPHESUS) referitoare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie sunt limitate, la acest număr mic de pacienți s-a observat creșterea incidenței hiperkaliemiei. De aceea, acești pacienți trebuie tratați cu prudență. Eplerenona nu este eliminată prin hemodializă.

Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh clasa A și B) nu s-au observat creșteri ale kaliemiei peste 5,5 mmol/l. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie monitorizate concentrațiile plasmaticice ale electroliților. Utilizarea de eplerenonă la

pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost evaluată și de aceea administrarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Inductori ai CYP3A4: Nu este recomandată administrarea concomitentă de eplerenonă și inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Litiu, ciclosporină, tacrolimus: trebuie evitată utilizarea acestor medicamente în timpul tratamentului cu eplerenonă (vezi pct. 4.5).

Lactoză: Comprimatele filmate conțin lactoză și nu trebuie administrate pacienților cu afecțiuni ereditare rare cum sunt intoleranța la galactoză, deficit de lactază (Sindrom Lapp) sau malabsorbție de glucoză - galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice care economisesc potasiu și suplimentele cu potasiu: Datorită riscului crescut de hiperkaliemie, eplerenona nu trebuie administrată pacienților aflați în tratament cu alte diuretice care economisesc potasiu sau cu suplimente cu potasiu. (vezi pct. 4.3). Diureticele care economisesc potasiu pot de asemenea potența efectul medicamentelor antihipertensive și a altor diuretice.

Inhibitori ECA, BRA: Riscul de hiperkaliemie poate crește atunci când eplerenona este utilizată în combinația cu un IECAși/sau un BRA. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a funcției renale, în special la pacienții cu risc de alterare a funcției renale, de exemplu la vârstnicii. Tripla asociere a unui IECA și un BRA cu eplerenonă nu trebuie realizată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Litiu: Nu au fost efectuate studii de interacțiuni medicamentoase între eplerenonă și litiu. Totuși, toxicitatea indusă de litiu a fost raportată la pacienții tratați cu litiu concomitent cu diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă de eplerenonă și litiu trebuie evitată. Totuși, dacă această asociere este necesară, concentrațiile plasmatice de litiu trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină, tacrolimus: Ciclosporina și tacrolimusul pot determina alterarea funcției renale crescând riscul hiperkaliemiei. Administrarea concomitentă de eplerenonă și ciclosporină sau tacrolimus trebuie evitată. Totuși, dacă este necesară administrarea de ciclosporină sau tacrolimus în timpul tratamentului cu eplerenonă, se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate determina insuficiență renală acută prin acțiunea directă a AINS asupra filtrării glomerulare, în special la pacienții cu risc (vârstnici și/sau pacienți deshidratați). Pacienții care urmează tratament cu eplerenonă și AINS trebuie să fie hidratați adecvat, iar funcția renală trebuie atent monitorizată înainte de inițierea tratamentului.

Trimetoprim: Administrarea concomitentă de eplerenonă și trimetoprim crește riscul hiperkaliemiei. Este necesară monitorizarea funcției renale și a kaliemiei, în special la pacienții cu funcție renală alterată și la vârstnici.

Alfa-1 blocante (de exemplu prazosin, alfuzosină): Când alfa-1 blocantele se administrează concomitent cu eplerenonă, există riscul creșterii efectului hipotensiv și/sau al hipotensiunii arteriale posturale. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea clinică a hipotensiunii arteriale posturale.

Antidepresive triciclice, neuroleptice, amifostină, baclofenă: Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu eplerenona poate crește efectul antihipertensiv și riscul hipotensiunii arteriale posturale.

Glucocorticoizi, tetracosactidă: Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu eplerenona poate diminua efectele antihipertensive (retenție hidro-salină).

Interacțiuni farmacocinetice

Studiile *in vitro* au arătat că eplerenona nu este un inhibitor al izoenzimelor CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 sau CYP3A4. Eplerenona nu este un substrat sau un inhibitor al glicoproteinei P.

Digoxină: Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a digoxinei crește cu 16% (IC90%: 4% - 30%) atunci când digoxina este administrată concomitent cu eplerenona. Se recomandă prudență atunci când doza de digoxină este aproape de valoarea superioară a intervalului terapeutic.

Warfarină: Nu s-au semnalat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic cu warfarina. Se recomandă prudență deosebită atunci când doza de warfarină este aproape de valoarea superioară a intervalului terapeutic.

Substraturi CYP3A4: Rezultatele studiilor farmacocinetice cu substraturi-probă pentru CYP3A4, de exemplu midazolam și cisapridă, nu au evidențiat interacțiuni farmacocinetice semnificative când aceste medicamente au fost administrate concomitent cu eplerenona.

Inhibitori ai CYP3A4:

- Inhibitori puternici ai CYP3A4: Atunci când eplerenona este administrată concomitent cu medicamente care inhibă enzima CYP3A4 pot să apară interacțiuni farmacocinetice semnificative. Un inhibitor puternic al CYP3A4 (ketoconazol 200 mg de două ori pe zi) determină o creștere de până la 441% a ASC a eplerenonei (vezi pct. 4.3). Este contraindicată administrarea concomitentă de eplerenonă și inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicină, telitromicină sau nefazadonă (vezi pct. 4.3).

- Inhibitori ai CYP3A4 cu acțiune ușoară până la moderată: Administrarea concomitentă de eplerenonă și eritromicină, saquinavir, amiodaronă, diltiazem, verapamil sau fluconazol implică interacțiuni farmacocinetice semnificative care determină creșterea ASC de la 98% la 187%. De aceea, în cazul administrării concomitente de eplerenonă și inhibitori ai CYP3A4 cu acțiune ușoară sau moderată, doza de eplerenonă nu trebuie să depășească 25 mg pe zi (vezi pct. 4.2).

Inductori ai CYP3A4: Administrarea concomitentă de sunătoare (un puternic inductor al CYP3A4) și eplerenonă determină scăderea cu 30% a ASC a eplerenonei. O scădere mai mare a ASC a eplerenonei poate să apară în cazul inductorilor CYP3A4 cu acțiune mai puternică, cum este rifampicina. Datorită riscului scăderii eficacității eplerenonei, administrarea concomitentă de eplerenonă și inductori puternici ai CYP3A4 (rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare) nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Rezultatele unui studiu clinic de farmacocinetică nu indică interacțiuni semnificative atunci când antiacidele sunt administrate concomitent cu eplerenonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea:

Nu există date disponibile la om referitoare la fertilitate.

Sarcina:

Datele privind utilizarea eplerenonei la femeile gravide sunt insuficiente. Studiile la animale nu au indicat, direct sau indirect, reacții adverse asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Recomandarea tratamentului cu eplerenonă la femeile gravide trebuie făcută cu precauție.

Alăptarea:

Nu se cunoaște dacă eplerenona se excretă în laptele matern după administrarea orală. Totuși, date preclinice arată că eplerenona și/sau metaboliții săi sunt prezenți în laptele șobolanilor, dar puii de șobolan expuși astfel la eplerenonă s-au dezvoltat normal. Deoarece riscul reacțiilor adverse la copiii alăptați nu a fost evaluat, o

decizie pentru întreruperea fie a alăptării, fie a administrării de eplerenonă trebuie luată în funcție de importanța tratamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele eplerenonei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Eplerenona nu determină somnolență sau alterări ale funcției cognitive, dar atunci când se conduc vehicule sau se manevrează utilaje, trebuie avut în vedere că în cursul tratamentului cu eplerenonă pot să apară amețeli.

4.8 Reacții adverse

În 2 studii clinice EPHEBUS și Studiu privind Spitalizarea și Supraviețuirea la Pacienți cu Insuficiență Cardiacă și Simptome Ușoare [EMPHASIS-HF]), incidența globală a reacțiilor adverse raportate pentru eplerenonă a fost asemănătoare cu cea pentru placebo.

Evenimentele adverse menționate mai jos sunt cele suspectate a avea relație de cauzalitate cu tratamentul și în exces față de placebo, sau sunt grave și semnificativ în exces față de placebo sau au fost observate după punerea pe piață a medicamentului. Evenimentele adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe sisteme și organe și după frecvența lor absolută, conform următoarelor categorii:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse în studiile controlate placebo cu eplerenonă

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Infecții și infestări <i>Mai puțin frecvente</i>	pielonefrită, infecție, faringită
Tulburări hematologice și limfatice <i>Mai puțin frecvente</i>	eozinofilie
Tulburări endocrine <i>Mai puțin frecvente</i>	hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	hiperkaliemie (vezi pct. 4.3 și 4.4) hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiponatremie, deshidratare
Tulburări psihice <i>Frecvente</i>	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	amețeli, sincopă, cefalee hipoestezie
Tulburări cardiace <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	insuficiență ventriculară stângă, fibrilație atrială, tahicardie
Tulburări vasculare <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	hipotensiune arterială tromboză arterială a membrelor, hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	

<i>Frecvente</i>	tuse
Tulburări gastro-intestinale <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	diaree, greață, constipație vărsături, flatulență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	erupție cutanată tranzitorie, prurit hipersudorație, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	spasme musculare, dorsialgii dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare <i>Frecvente</i>	insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări hepatobiliare <i>Mai puțin frecvente</i>	colecistită
Tulburări ale aparatului genital și sânului <i>Mai puțin frecvente</i>	ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	astenie stare de disconfort general
Investigații diagnostice <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	valori crescute ale ureei sanguine valori crescute ale creatininei sanguine, expresia scăzută a receptorului factorului de creștere epidermal, valori crescute ale glicemiei

În studiul EPHEBUS, din punct de vedere numeric, au fost înregistrate mai multe cazuri de accidente vasculare cerebrale în grupul pacienților foarte vârstnici (≥ 75 ani). Totuși, nu s-a înregistrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între accidentele vasculare cerebrale la grupele tratate cu eplerenonă (30) față de cele tratate cu placebo (22). În studiul EMPHASIS-HF, la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani) au fost înregistrate 9 de cazuri de atac vascular în grupul de tratament cu eplerenonă și 8 în grupul placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de evenimente adverse asociate supradozajului cu eplerenonă la om. Se apreciază că hipotensiunea arterială și hiperkaliemia sunt manifestările cele mai probabile în caz de supradozaj la om. Eplerenona nu poate fi eliminată prin hemodializă. S-a demonstrat că eplerenona se leagă într-un procent

mare de cărbunele activ. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică se impune tratament de susținere adecvat. Dacă apare hiperkaliemie se impune tratamentul standard.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai aldosteronului, codul ATC: C03DA04

Mecanism de acțiune

Eplerenona manifestă o selectivitate relativă în legarea de receptorii umani recombinanți pentru mineralocorticoizi, comparativ cu legarea de receptorii umani recombinanți pentru glucocorticoizi, progesteron și androgeni. Eplerenona blochează legarea aldosteronului, un hormon cheie în sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), care este implicat în reglarea tensiunii arteriale și în fiziopatologia bolii CV.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că eplerenona determină creșterea susținută a concentrației plasmatice de renină și aldosteron, în concordanță cu inhibarea feed-back-ului negativ reglator al aldosteronului asupra secreției de renină.

Rezultă creșterea activității reninei plasmatice și a concentrației plasmatice de aldosteron, dar care nu depășesc efectele determinate de eplerenonă.

Studiile referitoare la dozajul în insuficiența cardiacă cronică (clasificare NYHA stadiul II-IV), au arătat că adăugarea de eplerenonă la tratamentul standard a dus la o creștere previzibilă a aldosteronului în funcție de doza de eplerenonă. Similar, în substudiul cardio-renal din EPHEUS tratamentul cu eplerenonă a determinat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de aldosteron. Rezultatele confirmă blocarea receptorilor pentru mineralocorticoizi la aceste grupe populaționale.

Tratamentul cu eplerenonă a fost subiectul studiului EPHEUS. EPHEUS este un studiu dublu-orb, controlat placebo, cu o durată de 3 ani, în care a fost inclus un număr de 6632 subiecții cu IM acut, disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejeție a ventriculului stâng [FEVS] \leq 40%) și semne clinice de insuficiență cardiacă. În decurs de 3 până la 14 zile (valoarea medie: 7 zile) după IM acut, subiecții au primit, pe lângă tratamentul standard, eplerenonă sau placebo într-o doză inițială de 25 mg o dată pe zi, doză care a fost crescută până la doza țintă de 50 mg o dată pe zi după 4 săptămâni, în condițiile menținerii kaliemiei $<$ 5,0 mmol/l. În timpul studiului, subiecții au primit tratamentul standard care include acid acetilsalicilic (92%), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (90%), beta-blocante (83%), nitrați (72%), diuretice de ansă (66%) sau inhibitori de HMG CoA reductază (60%).

În studiul EPHEUS obiectivele finale co - principale au fost, pe de o parte, investigarea mortalității de orice cauză și, pe de altă parte, obiectivul final combinat a fost investigarea deceselor și internărilor de cauză cardiovasculară; 14,4% din subiecții care au primit eplerenonă și 16,7% din cei care au primit placebo au decedat din orice cauză, iar 26,7% din subiecții care au primit eplerenonă și 30% din cei care au primit placebo au decedat sau au fost internați din cauze CV. Astfel, în studiul EPHEUS, eplerenona a scăzut riscul deceselor de orice cauză cu 15% (RR: 0,85; IC95%: 0,75-0,96; $p=0,008$) comparativ cu placebo, în primul rând prin scăderea mortalității cardiovasculare. Riscul pentru decesele și spitalizările de cauză CV a scăzut cu 13% în cazul tratamentului cu eplerenonă (RR: 0,87; IC95%: 0,79-0,95; $p=0,002$). Scăderea riscului absolut pentru obiectivele mortalității de orice cauză și pentru decesele și spitalizările de cauză CV a fost de 2,3% și, respectiv 3,3%. Eficacitatea clinică a fost demonstrată mai ales atunci când eplerenona a fost administrată la subiecții cu vârsta sub 75 ani. Beneficiile terapeutice la subiecții cu vârsta peste 75 ani sunt incerte. Conform clasificării funcționale NYHA, au rezultat ameliorări sau stabilizări ale bolii în proporție semnificativ mai mare pentru pacienții tratați cu eplerenonă față de cei care au primit placebo. Incidența hiperkaliemiei a fost de 3,4% în grupul cu eplerenonă față de 2% pentru grupul cu placebo ($p<0,001$). Incidența hipokaliemiei a fost de 0,5% pentru grupul cu eplerenonă față de 1,5% pentru grupul cu placebo ($p<0,001$).

În cadrul studiilor farmacocinetice, la un număr de 147 de subiecți normali evaluați electrocardiografic, eplerenona nu a afectat semnificativ ritmul cardiac, durata complexului QRS sau a intervalului PR sau QT.

În studiul EMPHASIS-HF efectul eplerenonei asociat terapiei standard a fost investigat pe baze rezultatelor clinice de la subiecții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare (clasa funcțională II NYHA).

Subiecții au fost incluși în studiu dacă aveau vârsta de cel puțin 55 de ani, fracția de ejeție a FEVS $\leq 30\%$ sau FEVS $\leq 35\%$, adițional față de durata intervalului QRS > 130 msec și fie au avuseseră o spitalizare de natură CV cu 6 luni înainte de includerea în studiu fie au avut o concentrație plasmatică a peptidei natriuretice de tip B (BNP) de cel puțin 250 pg/ml sau o concentrație plasmatică a peptidului N-terminal – pro-BNP de cel puțin 500 pg/ml la bărbați (750 pg/ml la femei). Eplerenona a fost inițiată cu o doză de 25 mg o dată pe zi și a fost crescută după 4 săptămâni la 50 mg o dată pe zi dacă valoarea kaliemiei a fost $< 5,0$ mmol/L. În mod alternativ, dacă valoarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimată a fost 30-49 ml/min/1,73 m², tratamentul cu eplerenonă a fost început cu 25 mg o dată la 2 zile și apoi crescut la 25 mg o dată pe zi.

În total, 2737 de subiecți au fost randomizați (dublu-orb) să primească eplerenonă sau placebo incluzând terapia la momentul inițial constând în diuretice (85%), inhibitori ECA (78%), blocante ale receptorului de angiotensină II (19%), beta-blocante (87%), anti- trombocitice (88%), hipolipemiante (63%) și glicozide digitale (27%). FEVS medie a fost $\sim 26\%$ și durata media a intervalului QRS a fost ~ 122 msec. Majoritatea subiecților (83,4%) fuseseră anterior spitalizați datorită unor cauze CV până în 6 luni înainte de randomizare, aproximativ 50% dintre aceștia datorită insuficienței cardiace. Aproximativ 20% dintre subiecți aveau defibrilatoare implantabile sau urmau terapie de resincronizare cardiacă.

Criteriul final principal, deces din cauze CV sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, a fost atins la 249 (18,3%) de subiecți în grupul de tratament cu eplerenonă și 356 (25,9%) de subiecți în grupul placebo (RR = 0,63, ÎI 95%, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Efectul eplerenonei asupra criteriilor finale principale a fost semnificativ în toate subgrupurile prespecificate.

Criteriul final secundar, mortalitate de orice cauză, a fost atins la 171 (12,5%) de subiecți în grupul de tratament cu eplerenonă și la 213 (15,5%) subiecți în grupul placebo (RR = 0,76, ÎI 95%, 0,62-0,93; $p = 0,008$). A fost raportat deces din cauze cardiovasculare la 147 (10,8%) de subiecți în grupul de tratament cu eplerenonă și 185 (13,5%) de subiecți în grupul placebo (RR = 0,76, ÎI 95%, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

În timpul studiului, s-a raportat hiperkaliemie (valoarea potasiului seric $> 5,5$ mmol/L) la 158 (11,8%) de subiecți în grupul de tratament cu eplerenonă și la 96 (7,2%) de subiecți în grupul placebo ($p < 0,001$). Hipokaliemia, definită prin valori ale potasiului seric $< 4,0$ mmol/L, a fost statistic mai mică în cazul eplerenonei față de placebo (38,9% în cazul eplerenonei în comparație cu 48,4% pentru placebo, $p < 0,0001$).

Copii și adolescenți:

Eplerenona nu a fost studiată la copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de 10 săptămâni efectuat la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, $n = 304$), administrarea eplerenonei în doze (de la 25 mg până la 100 mg pe zi) care au determinat o expunere similară cu cea la adulți nu a determinat scăderea eficace a tensiunii arteriale. În acest studiu și într-un studiu de siguranță efectuat la copii și adolescenți, cu o durată de 1 an, pe 149 de subiecți (cu vârste cuprinse între 5 și 17 ani), profilul de siguranță a fost similar cu cel la adulți. Eplerenona nu a fost studiată la subiecți hipertensivi cu vârsta sub 4 ani deoarece studiul pe copii și adolescenți cu vârste mai mari a dovedit ineficacitate (vezi pct. 4.2).

Nu au fost studiate eventualele efecte (pe termen lung) asupra nivelului hormonal la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a eplerenonei este de 69% în urma administrării a 100 mg comprimat oral. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 1,5 până la 2 ore de la administrare. Atât

concentrația plasmatică maximă (C_{max}), cât și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) sunt direct proporționale cu doza în cazul dozelor cuprinse în intervalul 10 mg -100 mg și mai puțin proporționale la doze peste 100 mg. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 2 zile. Absorbția nu este afectată de consumul de alimente.

Distribuție

Eplerenona se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 50%, cu predilecție pentru glicoproteinele acide alfa 1. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru plasmatic este estimat la 42-90 l. Eplerenona nu se leagă preferențial de hematii.

Metabolizare

Metabolizarea eplerenonei este mediată în primul rând de CYP3A4. Nu au fost identificați produși activi de metabolizare ai eplerenonei în plasma umană.

Eliminare

Mai puțin de 5% din doza de eplerenonă se regăsește în urină și fecale sub formă nemodificată. După o doză unică orală marcată radioactiv, aproximativ 32% din doză a fost excretată în fecale și aproximativ 67% în urină. Timpul de înjumătățire al eplerenonei este de aproximativ 3-6 ore. Clearance-ul plasmatic aparent este de aproximativ 10 l/h.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă: Farmacocinetica eplerenonei la o doză de 100 mg administrată o dată pe zi a fost investigată la vârstnici (≥ 65 ani), la ambele sexe, precum și la persoane de culoare. Nu au existat diferențe semnificative ale farmacocineticii eplerenonei între femei și bărbați. La starea de echilibru la subiecții vârstnici s-au înregistrat creșteri ale C_{max} (22%) și ASC (45%) comparativ cu subiecții mai tineri (18 – 45 ani). De asemenea, la starea de echilibru, C_{max} , respectiv ASC au fost cu 19%, respectiv cu 26% mai mici la populația de culoare (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți: Un model farmacocinetic populațional în funcție de concentrație pentru eplerenonă, realizat în urma a două studii la 51 de subiecți hipertensivi copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4-16 ani, a determinat faptul că greutatea pacientului are un efect semnificativ statistic asupra volumului de distribuție al eplerenonei, dar nu și asupra clearance-ului acesteia. Se estimează că volumul de distribuție al eplerenonei și expunerea maximă la un copil sau adolescent cu greutate corporală mai mare sunt similare cu cele de la un adult cu greutate corporală echivalentă; la un pacient cu greutatea corporală mai mică, de 45 kg, volumul de distribuție este cu aproximativ 40% mai mic și se estimează că expunerea maximă este mai mare decât cea la un adult tipic. La copii și adolescenți, tratamentul cu eplerenonă a fost inițiat cu 25 mg o dată pe zi și crescut la 25 mg de două ori pe zi după 2 săptămâni și în cele din urmă la 50 mg de două ori pe zi, dacă a fost clinic necesar. La aceste doze, cele mai mari concentrații de eplerenonă observate la copii și adolescenți nu au fost cu mult mai mari decât cele de la adulți la care tratamentul se inițiază cu 50 mg o dată pe zi.

Insuficiență renală: Farmacocinetica eplerenonei a fost evaluată la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală și la pacienți hemodializați. Comparativ cu grupul de control, ASC la starea de echilibru plasmatic și C_{max} au crescut cu 38%, respectiv, cu 24% la pacienții cu insuficiență renală severă și a scăzut cu 26%, respectiv cu 3% la pacienții hemodializați. Nu s-a observat nici corelație între clearance-ul plasmatic al eplerenonei și clearance-ul creatininei. Eplerenona nu este eliminată prin hemodializă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica unei doze de 400 mg de eplerenonă a fost investigată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh, clasa B) și comparată cu cea de la subiecții normali. C_{max} și ASC la starea de echilibru au crescut cu 3,6%, respectiv, cu 42% (vezi pct. 4.2). Deoarece nu s-a investigat utilizarea eplerenonei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, este contraindicată administrarea de eplerenonă la acest grup populațional (vezi pct. 4.3).

Insuficiență cardiacă: Farmacocinetica unei doze de 50 mg eplerenonă a fost evaluată la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasificare NYHA stadiul II-IV). Comparativ cu subiecții sănătoși, în concordanță cu vârsta, greutatea și sexul, ASC și C_{max} la starea de echilibru la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost cu

38%, respectiv cu 30% mai mari. În concordanță cu aceste rezultate, analiza populațională a farmacocineticii eplerenonei pe un subgrup populațional în cadrul studiului EPHEBUS, a arătat că, la pacienții cu insuficiență cardiacă, clearance-ul eplerenonei a fost similar cu cel al subiecților vârstnici sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de siguranță farmacologică, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate asupra funcției de reproducere nu relevă riscuri speciale la om.

În cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate la șobolani și la câini, s-a observat atrofiere de prostată la nivele de expunere ușor deasupra celor din cazul expunerii clinice. Modificările înregistrate la nivelul prostatei nu au fost asociate cu consecințe funcționale adverse. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Laurilsulfat de sodiu
Talc
Stearat de magneziu

Film:

Opadry yellow:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 20 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere perforate unidoză din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere perforate unidoză din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere perforate unidoză din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 10 blistere perforate unidoză din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 20 blistere perforate unidoză din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

Este posibil să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaj.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UPJOHN EESV
Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6919/2014/01-12
6920/2014/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.