

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eplerenonă Arena 25 mg comprimate filmate.

Eplerenonă Arena 50 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține eplerenonă 25 mg.

Fiecare comprimat filmat conține eplerenonă 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Eplerenonă Arena 25 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține lactoză 35,08 mg (sub formă de monohidrat).

Eplerenonă Arena 50 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține lactoză 70,16 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Eplerenonă Arena 25 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, albe sau aproape albe, marcate pe o față cu „CG3” și netede pe cealaltă față, având diametrul de 7 mm.

Eplerenonă Arena 50 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, albe sau aproape albe, marcate pe o față cu „CG4” și netede pe cealaltă față, având diametrul de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eplerenona este indicată:

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru schema de tratament individualizată, sunt disponibile concentrațiile de 25 mg și 50 mg. Doza maximă admisă este 50 mg pe zi.

Pacienți cu insuficiență cardiacă după un infarct miocardic: Doza de întreținere recomandată este de 50 mg eplerenonă pe zi, administrată o dată pe zi (OZ). Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 25 mg eplerenonă o dată pe zi, doza ajustându-se treptat, de preferat în decurs de 4 săptămâni, în funcție de concentrația potasiului seric (vezi Tabelul 1). Tratamentul cu eplerenonă se începe de obicei după 3-14 zile de la apariția infarctului miocardic 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 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 concentrația potasiului seric >5,0 mmol/l nu trebuie inițiat tratamentul cu eplerenonă (vezi pct. 4.3). Concentrația potasiului seric trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului cu eplerenonă, în cursul primei săptămâni de tratament și la o lună de la inițierea tratamentului sau la ajustarea dozei. Ulterior, concentrația potasiului seric trebuie determinată periodic ori de câte ori se consideră necesar.

După inițierea tratamentului, doza de eplerenonă se ajustează în funcție de concentrația potasiului seric, conform Tabelului 1.

Tabelul 1: Ajustarea dozei după inițierea tratamentului

Potasiu seric (mmol/l)	Acțiune	Ajustare a dozei
< 5.0	Creștere	de la 25 mg ODZ* la 25 mg OZ de la 25 mg OZ la 50 mg OZ
5.0 – 5.4	Mentținere	Nu se ajustează doza
5.5 – 5.9	Scădere	de la 50 mg OZ la 25 mg OZ de la 25 mg OZ la 25 mg ODZ* de la 25 mg ODZ* până la întrerupere
≥ 6.0	Întrerupere	Nu este cazul

* ODZ: O dată la două zile OZ: O dată pe zi.

După întreruperea administrării de eplerenonă ca urmare a potasemiei $\geq 6,0$ mmol/l, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 25 mg eplerenonă o dată la două zile, atunci când potasemia scade sub 5,0 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.

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Din cauza declinului funcției renale o dată cu vârsta, riscul de hiperpotasemie 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 insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei (vezi pct. 4.4) și ajustarea dozelor conform Tabelului 1.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-60 ml/min), tratamentul trebuie inițiat 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 (vezi pct. 4.4)

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.

Insuficiență hepatică

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

Tratament concomitent

În cazul tratamentului 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 eplerenonă OZ. Doza nu trebuie să depășească 25 mg OZ (vezi pct. 4.5). Eplerenona poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la eplerenonă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).
- Pacienți care în momentul inițierii tratamentului prezintă o potasemie >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 (Clasa C conform scorului Child-Pugh)
- Pacienți aflați în tratament cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu sau inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicină, telitromicină și nefazodonă) (vezi pct. 4.5).
- Asocierea 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 concordanță cu mecanismul său de acțiune, hiperpotasemia se poate manifesta în tratamentul cu eplerenonă. Concentrația potasiului seric trebuie monitorizată la toți pacienții în momentul inițierii tratamentului și la modificarea dozei. Ulterior, se recomandă monitorizarea periodică în special a pacienților cu risc de apariție a hiperpotasemiei, cum sunt pacienții (vârstnici) cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2) și pacienții cu diabet zaharat. După inițierea tratamentului cu eplerenonă nu este recomandată utilizarea suplimentelor cu potasiu din cauza creșterii riscului de hiperpotasemie. Scăderea dozei de eplerenonă duce la scăderea concentrației potasiului seric. Într-un studiu, s-a demonstrat că administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu eplerenonă compensează creșterea concentrației potasiului seric.

Riscul de hiperkaliemie poate crește atunci când eplerenona este utilizată în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și/sau un blocant al receptorului de angiotensină (BRA). Asocierea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și un blocant al receptorului de angiotensină (BRA) cu eplerenonă nu trebuie realizată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiența renală: La pacienții cu insuficiență renală potasemia trebuie monitorizată periodic, inclusiv la cei cu microalbuminurie diabetică. Riscul de hiperpotasemie crește o dată cu afectarea funcției renale. Deși datele din studiul 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 hiperpotasemiei. De aceea, acești pacienți trebuie tratați cu prudență. Eplerenona nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh clasa A și B) nu s-au observat creșteri ale potasiului seric peste 5,5 mmol/l. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche ale electroliților. Nu a fost evaluată utilizarea eplerenonei la pacienții cu insuficiență hepatică severă și de aceea administrarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3). *Inductori ai CYP3A4:* Nu este recomandată administrarea concomitentă de eplerenonă și inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

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

Lactoza: comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

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

Inhibitori ECA, blocați ai receptorului de angiotensină (BRA): Riscul de hiperkaliemie poate crește atunci când eplerenona este utilizată în asociere cu un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) și/sau un blocant al receptorului de angiotensină (BRA). Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a funcției renale, în special la pacienții cu risc de afectare a funcției renale, de exemplu la vârstnici. Tripla asociere a unui inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) și un blocant al receptorului de angiotensină (BRA) cu eplerenonă nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Litiu: Nu au fost efectuate studii de interacțiuni 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 a angiotensinei (IECA) (vezi pct. 4.4). Trebuie evitată administrarea concomitentă de eplerenonă și litiu. Totuși, dacă acest lucru este necesar, concentrația plasmatică de litiu trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4)

Ciclosporină, tacrolimus: Ciclosporina și tacrolimusul pot determina insuficiență renală crescând riscul hiperpotasemiei. Trebuie evitată administrarea concomitentă de eplerenonă și ciclosporină sau tacrolimus. Totuși, dacă este necesară administrarea de ciclosporină sau tacrolimus în timpul tratamentului cu eplerenonă, se recomandă monitorizarea atentă a concentrației potasiului seric și a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Medicamente 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 hidratați adecvat, iar funcția renală trebuie atent monitorizată înainte de inițierea tratamentului.

Trimetoprim: Administrarea concomitentă de eplerenonă și trimetoprim crește riscul hiperpotasemiei. Este necesară monitorizarea funcției renale și a concentrației potasiului seric, în special la pacienții cu disfuncție renală și la vârstnici.

Alfa-1 blocante (de exemplu prazosin, alfuzosin): În cazul în care alfa-1 blocantele sunt administrate concomitent cu eplerenona, există riscul creșterii efectului hipotensiv și/sau al hipotensiunii arteriale ortostatice. Se recomandă monitorizarea clinică a hipotensiunii arteriale ortostatice în cazul în care sunt

administrare concomiten alfa-1 blocante.

Antidepressive triciclice, neuroleptice, amifostină, baclofen: Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu eplerenona poate crește efectul antihipertensiv și riscul hipotensiunii arteriale ortostatice.

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: Deși a fost observată o creștere semnificativă cu 16% a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC 0-24) a digoxinei atunci când doze de 200 micrograme digoxină au fost administrate concomitent cu doze de 100 mg eplerenonă în cadrul unui studiu de farmacocinetică la voluntari sănătoși, această creștere nu a fost însoțită de dovezi clinice ale toxicității digoxinei. 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 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: în cazul în care 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 ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul, nelfinavirul, claritromicina, telitromicina și nefazodona (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% până 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 (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 pronunțată a ASC a eplerenonei poate să apară în cazul inductorilor CYP3A4 cu acțiune puternică, cum este rifampicina. Nu este recomandată administrarea concomitentă de eplerenonă și inductori puternici ai CYP3A4 (rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare) ca urmare a riscului scăderii eficacității eplerenonei (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Rezultatele unui studiu clinic de farmacocinetică nu au indicat interacțiuni semnificative atunci când antiacidele sunt administrate concomitent cu eplerenona.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina: N există date adecvate privind utilizarea eplerenonei la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Se recomandă prudență atunci când medicamentul este prescris la gravide.

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele eplerenonei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Eplerenona nu determină somnolență sau modificări ale funcției cognitive, dar atunci când se conduc vehicule sau se manevrează utilaje, trebuie avut în vedere că în timpul tratamentului pot să apară amețeli.

4.8 Reacții adverse

În 2 studii clinice (Studiu privind Eficacitatea Eplerenonei în Insuficiența Cardiacă și Supraviețuirea Post-Infarct Miocardic Acut (EPHESUS) și Studiul 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. Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studiul EMPHASIS-HF a fost hiperkaliemia, având o rată de incidență de 8,7% pentru eplerenonă și respectiv 4% 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 aparate, sisteme și organe și după frecvența lor absolută. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$).

Infecții și infestări

Frecvente: infecție

Mai puțin frecvente: pielonefrite, faringite

Tulburări hematologice și limfatic

Mai puțin frecvente: eozinofilie

Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente: hipotiroidism

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hiperkaliemie (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Mai puțin frecvente: deshidratare, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiponatremie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: insomnie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, sincopă

Mai puțin frecvente: cefalee, hipoestezie

Tulburări cardiace

Frecvente: infarct miocardic.

Mai puțin frecvente: insuficiență ventriculară stângă, fibrilație atrială, tahicardie.

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune arterială

Mai puțin frecvente: tromboză arterială a membrelor, hipotensiune ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, greață, constipație

Mai puțin frecvente: flatulență, vărsături

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit.

Mai puțin frecvente: hiperhidroză..

Cu frecvență necunoscută: angioedem.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: spasme musculare, dureri musculo-scheletice.

Mai puțin frecvente: dorsialgii.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Tulburări hepatice

Mai puțin frecvente: colecistită

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: astenie, stare de disconfort general

Investigații diagnostice

Frecvente: valori crescute ale ureei sanguine.

Mai puțin frecvente: valori crescute ale creatininei sanguine, expresia crescută a receptorului factorului de creștere a epidermei, 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 vârstnici (>75 ani). Totuși, nu s-a înregistrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între accidentele vasculare cerebrale la grupurile 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 accident vascular cerebral 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 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 supradozaj cu eplerenonă. Se apreciază că hipotensiunea arterială și

hiperpotasemia 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 extrem de puternic de cărbunele activ. În cazul în care apare hipotensiune arterială simptomatică se impune un tratament de susținere adecvat. În cazul în care apare hiperpotasemie se impune tratamentul standard.

Eplerenona nu poate fi eliminată prin hemodializă. S-a demonstrat că eplerenona se leagă în proporție mare de cărbune.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacologice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice, antagoniști ai aldosteronului, cod ATC: C03DA04

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 cardiovasculare.

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 dozele 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 concentrației plasmatice de aldosteron 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. Aceste rezultate confirmă blocarea receptorilor pentru mineralocorticoizi la aceste grupuri de pacienți.

Tratamentul cu eplerenonă a făcut obiectul studiului privind eficacitatea în insuficiența cardiacă și supraviețuirea post-infarct miocardic acut (EPHEUS). EPHEUS este un studiu dublu-orb, controlat placebo, cu o durată de 3 ani, în care a fost inclus un număr de 6632 pacienți cu infarct miocardic (IM) acut, disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejeție a ventriculului stâng $\leq 40\%$) și semne clinice de insuficiență cardiacă. În decurs de 3-14 zile (valoarea mediană: 7 zile) după IM acut, pacienții au utilizat, 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 concentrației potasiului seric $< 5,0$ mmol/l. În timpul studiului, pacienții au utilizat 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 a internărilor cu cauză cardiovasculară; 14,4% din pacienții care au utilizat eplerenonă și 16,7% din cei care au utilizat placebo au decedat din orice cauză, iar 26,7% din pacienții care au utilizat eplerenonă și 30,0% din cei care au utilizat placebo au decedat sau au fost spitalizați din cauze cardiovasculare. Astfel, în studiul EPHEUS, eplerenona a scăzut riscul deceselor din orice cauză cu 15% (RR: 0,85; ÎI 95%: 0,75 - 0,96; $p=0,008$) comparativ cu placebo, în primul rând prin scăderea mortalității cardiovasculare. Riscul deceselor și spitalizărilor cu cauză cardiovasculară 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 din orice cauză și pentru decesele și spitalizările cu cauză cardiovasculară a fost de 2,3% respectiv 3,3%. Eficacitatea clinică a fost demonstrată mai ales atunci când eplerenona a fost administrată la pacienții cu vârsta sub 75 ani. Beneficiile terapeutice la pacienții 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 utilizat placebo. Incidența hiperpotasemiei a fost de 3,4% în grupul cu eplerenonă față de 2% pentru grupul cu placebo ($p < 0,001$). Incidența hipopotasemiei 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 subiecți normali evaluați electrocardiografic, eplerenona nu a afectat semnificativ frecvența cardiacă, durata complexului QRS sau a intervalului PR sau QT.

În studiul EMPHASIS-HF (Studiu privind Spitalizarea și Supraviețuirea la Pacienți cu Insuficiență Cardiacă și Simptome Ușoare), efectul eplerenonei asociat terapiei standard a fost investigat pe baza rezultatelor clinice de la pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare (clasa funcțională II NYHA).

Pacienții au fost incluși în studiu dacă aveau vârsta de cel puțin 55 de ani, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) $\leq 30\%$ sau FEVS $\leq 35\%$, adițional față de durata intervalului QRS > 130 msec și fie avuseseră o spitalizare de natură cardiovasculară 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 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 pacienți au fost randomizați (dublu-orb) să primească eplerenonă sau placebo incluzând tratamentul la momentul inițial constând în diuretice (85%), inhibitori ECA (78%), blocante ale receptorului de angiotensină II (19%), beta-blocante (87%), anti- thrombotice (88%), hipolipemiente (63%) și glicozide digitalice (27%). FEVS medie a fost $\sim 26\%$ și durata media a intervalului QRS a fost ~ 122 msec. Majoritatea pacienților (83,4%) fuseseră anterior spitalizați din cauza unor cauze cardiovasculare cu până în 6 luni înainte de randomizare, aproximativ 50% dintre aceștia din cauza insuficienței cardiace. Aproximativ 20% dintre pacienți aveau defibrilatoare implantabile sau terapie de resincronizare cardiacă.

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

Criteriul final secundar, mortalitate de orice cauză, a fost atins la 171 de pacienți (12,5%) în grupul de tratament cu eplerenonă și la 213 pacienți (15,5%) în grupul placebo (RR = 0,76, ÎI 95%, 0,62-0,93; $p = 0,008$). A fost raportat deces din cauze cardiovasculare la 147 de pacienți (10,8%) în grupul de tratament cu eplerenonă și 185 de pacienți (13,5%) 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 de pacienți (11,8%) în grupul de tratament cu eplerenonă și la 96 de pacienți (7,2%) 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 17 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 pacienți, profilul de siguranță a fost similar cu cel la adulți. Eplerenona nu a fost studiată la pacienți hipertensivi cu vârsta sub 4 ani deoarece studiul la 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 și distribuție:

Biodisponibilitatea absolută a eplerenonei nu este cunoscută. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse 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 10-100 mg și mai puțin proporționale la doze peste 100 mg. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 2 zile. Absorbția nu este influențată de consumul de alimente.

Eplerenona se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 50%, cu predilecție de glicoproteinele acide alfa 1. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru plasmatic este estimat la 50 (±7) l. Eplerenona nu se leagă preferențial de hematii.

Metabolizare și eliminare

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și 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 pacienți 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 ce efectuează ședințe de hemodializă. Comparativ cu grupul de control, ASC în 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 ce au efectuat hemodializă. Nu s-a observat nicio 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 în 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 de pacienți (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 de pacienți 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 nonclinice 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 concentrații de expunere ușor superioare 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 comprimatului:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină tip 101
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză tip 2910
Celuloză microcristalină tip 102
Laurilsulfat de sodiu
Talc
Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză tip 2910
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Eplerenonă Arena comprimate filmate este ambalat în blistere PVC/aluminiu.
Blisterele sunt ambalate în cutii cu prospect inclus în fiecare cutie.

Mărimile de ambalaj: 10, 20, 30, 50, 90, 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9201/2016/01-06
9202/2016/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Martie 2013
Data reînnoirii autorizație - August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021