

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EPLOHART 25 mg comprimate filmate

EPLOHART 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține eplerenonă 25 mg

Fiecare comprimat filmat conține eplerenonă 50 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

EPLOHART 25 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține lactoză 35,08 mg (sub formă de monohidrat) (vezi pct 4.4).

EPLOHART 50 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține lactoză 70,16 mg (sub formă de monohidrat) (vezi pct 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

EPLOHART 25 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu diametrul de 7 mm, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o față cu „CG3” și netede pe cealaltă față.

EPLOHART 50 mg comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu diametrul de 7 mm, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o față cu „CG4” și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eplerenona este indicată:

- În asociere cu tratamentul standard inclusiv 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 recent (IM).
- 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

Doze

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 pacienții 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
$\geq 6,0$	Întrerupere	Nu este cazul

* ODZ: O dată la două zile

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Ca urmare a creșterii expunerii sistemice la eplerenonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la 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 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la 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 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

Hiperpotasemia: 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 hiperkaliemiei 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 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 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 plasmaticice 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. 4.2 și 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).

Excipienți

Lactoză: Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

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 hiperpotasemie, 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, BRA: Riscul de hiperkaliemie poate crește atunci când eplerenona este utilizată în asociere cu un IECA și/sau un 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 IECA și un BRA cu eplerenonă nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Litiu: nu au fost efectuate studii de interacțiune 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):

Insuficiența renală acută poate apărea la pacienții cu risc (subiecți vârstnici, deshidratați, care utilizează diuretice, cu funcție renală afectată) din cauza filtrării glomerulare scăzute (inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare din cauza antiinflamatoarelor nesteroidiene). Aceste efecte sunt în general reversibile. Mai mult, poate exista o reducere a efectului antihipertensiv. Hidratați pacientul și monitorizați funcția renală la începutul tratamentului și în mod regulat în timpul asocierii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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, alfuzosină): 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 administrării concomitente cu alfa-1 blocante.

Antidepresive 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 pot, eventual, 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 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 și 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 zilnică 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:

Nu 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.

Fertilitatea:

Nu există date disponibile la om referitoare la fertilitate.

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 (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.

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, 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 $< 1/1,000$)

Foarte rare ($< 1/10,000$)

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

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și	Reacție adversă
Infecții și infestări Mai puțin frecvente	infecție pielonefrită, faringită
Tulburări hematologice și limfatice Mai puțin frecvente	euzinofilie
Tulburări endocrine Mai puțin frecvente	hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente	hiperkaliemie (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4)
Mai puțin frecvente	hiponatremie, deshidratare, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
Tulburări psihice Frecvente	insomnie

Tulburări ale sistemului nervos Frecvente Mai puțin frecvente	amețeli, sincopă cefalee, hipoestezie
Tulburări cardiace Frecvente Mai puțin frecvente	insuficiență ventriculară stângă, fibrilație atrială, tahicardie
Tulburări vasculare Frecvente Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială tromboză arterială a membrelor, hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente	tuse
Tulburări gastro-intestinale Frecvente Mai puțin frecvente	diaree, greață, constipație vărsături, flatulență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Mai puțin frecvente	erupție cutanată tranzitorie, prurit hipersudorație angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Frecvente Mai puțin frecvente	spasme musculare, dorsialgii dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente	insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări hepatobiliare Mai puțin frecvente	colecistită
Tulburări ale aparatului genital și sânului Mai puțin frecvente	ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente Mai puțin frecvente	astenie, stare de disconfort general
Investigații diagnostice Frecvente Mai puțin frecvente	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 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
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de evenimente adverse asociate supradozajului cu eplerenonă la om. 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.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacologice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice, 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 cardiovasculare.

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 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 EPHEBUS tratamentul cu eplerenonă a determinat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de aldosteron. Aceste rezultate confirmă blocarea receptorilor pentru mineralocorticoizi la aceste grupe de pacienți.

Tratamentul cu eplerenonă a făcut obiectul studiului (EPHEBUS). EPHEBUS este un studiu dublu-orb, controlat placebo, cu o durată de 3 ani, în care a fost inclus un număr de 6632 pacienți cu (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 medie: 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 EPHEBUS 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 EPHEBUS, 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; ÎI 95%: 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 ritmul cardiac, 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 baze 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 (FEVS) □30% sau FEVS □35%, adițional față de durata intervalului QRS> 130 msec și fie au 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 peptidul 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 terapia 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 ~26% și durata media a intervalului QRS a fost ~122 msec. Majoritatea pacienților (83,4%) fuseseră anterior spitalizați datorită unor cauze cardiovasculare până în 6 luni înainte de randomizare, aproximativ 50% dintre aceștia datorită insuficienței cardiace. Aproximativ 20% dintre pacienți aveau defibrilatoare implantabile sau urmau 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 pacienții 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 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% ca urmare a administrării a 100 mg pe cale orală. 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 10-100 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.

Distribuție

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 a fi 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 materiile fecale sub formă nemodificată. După o doză unică orală marcată radioactiv, aproximativ 32% din doză a fost eliminată în materiile fecale și aproximativ 67% în urină. Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare al eplerenonei este de aproximativ 3-6 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, 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 cancerigen și toxicitate asupra funcției de reproducere nu relevă riscuri speciale la om. În cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate la șobolan și la câine, s-a observat atrofi 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 15 cP

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

EPLOHART comprimate filmate este ambalat în blistere din PVC/Al. 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Hemofarm SRL
Calea Torontalului Km 6-PITT
300633 Timișoara
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9288/2016/01-06
9289/2016/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2014
Reînnoire autorizație: Septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023