RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inspra 25 mg compresse rivestite con film
Inspra 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di eplerenone.
Ogni compressa contiene 50 mg di eplerenone.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa da 25 mg contiene 35,7 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).
Ogni compressa da 50 mg contiene 71,4 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse da 25 mg: compresse di colore giallo con impresso "Pfizer" su un lato della compressa e "NSR" e "25"sull'altro lato.
Compresse da 50 mg: compresse di colore giallo con impresso "Pfizer" su un lato della compressa e "NSR" e "50"sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'eplerenone è indicato:

- per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (CV) in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF ≤ 40%) ed evidenze cliniche di scompenso cardiaco a seguito di recente infarto del miocardio (IM), in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti.
- in aggiunta alla terapia ottimale standard, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità CV nei pazienti adulti con scompenso cardiaco (cronico) in Classe New York Heart Association (NYHA) II e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVEF ≤ 30%) (vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Sono disponibili dosaggi da 25 mg e 50 mg per l'aggiustamento individuale della dose. La dose massima giornaliera è 50 mg.

Pazienti con scompenso cardiaco a seguito di IM

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose di mantenimento raccomandata di eplerenone è di 50 mg una volta al giorno. Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 25 mg una volta al giorno e gradualmente aumentato alla dose raccomandata di 50 mg una volta al giorno preferibilmente entro 4 settimane, tenendo in considerazione i livelli di potassio sierico (vedere Tabella 1). La terapia con eplerenone deve iniziare normalmente entro 3-14 giorni da un episodio di IM acuto .

Pazienti con scompenso cardiaco (cronico) in Classe NYHA II
Per i pazienti con scompenso cardiaco cronico in Classe NYHA II, il trattamento deve essere iniziato alla dose di 25 mg una volta al giorno e gradualmente aumentato alla dose raccomandata di 50 mg una volta al giorno preferibilmente entro 4 settimane; tenendo conto dei livelli di potassio sierico (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

I pazienti con livelli di potassio sierico > 5,0 mmol/l non devono iniziare la terapia con eplerenone (vedere paragrafo 4.3).

Il potassio sierico deve essere misurato prima di iniziare la terapia con eplerenone, entro la prima settimana di trattamento ed un mese dopo l'inizio del trattamento o dell'aggiustamento posologico. Successivamente, il potassio sierico deve essere valutato al bisogno su base periodica.

Dopo l'inizio della terapia, la dose deve essere aggiustata in base al livello del potassio sierico come indicato nella Tabella 1.

Tabella 1: Tabella per l'aggiustamento posologico dopo l'inizio del trattamento

Potassio sierico (mmol/l)	**Azione**	**Aggiustamento posologico**
< 5,0	Aumento	da 25 mg a giorni alterni a 25 mg una volta al giorno da 25 mg una volta al giorno a 50 mg una volta al giorno
5,0 – 5,4	Mantenimento	Nessun aggiustamento posologico
5,5 – 5,9	Riduzione	da 50 mg una volta al giorno a 25 mg una volta al giorno da 25 mg una volta al giorno a 25 mg a giorni alterni da 25 mg a giorni alterni a sospensione del trattamento
≥ 6,0	Sospensione	Non applicabile

Dopo la sospensione di eplerenone a causa di livelli di potassio sierico ≥ 6,0 mmol/l, il trattamento con eplerenone può essere ripreso alla dose di 25 mg a giorni alterni quando i livelli di potassio siano scesi al di sotto di 5,0 mmol/l.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di eplerenone nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.

Anziani
Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti anziani. A causa di un deficit della funzionalità renale correlato all'età, il rischio di iperpotassiemia aumenta nei pazienti anziani. Tale rischio può aumentare quando è presente una co-morbidità associata ad una aumentata esposizione sistemica, in particolare in presenza di compromissione epatica da lieve-moderata. Si raccomanda in questi pazienti il monitoraggio periodico del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale lieve. Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico con aggiustamento della dose secondo la tabella 1.

I pazienti con compromissione renale moderata (CrCl 30-60 mL/min) devono iniziare il trattamento con 25 mg a giorni alterni e l'aggiustamento della dose deve avvenire in base ai livelli di potassio (vedere Tabella 1). Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza nei pazienti con scompenso cardiaco a seguito di infarto miocardico con CrCl <50 mL/min. L'uso di eplerenone in questi pazienti deve essere effettuato con cautela. Dosi al di sopra di 25 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti con CrC l<50 mL/min.

L'uso in pazienti con compromissione renale grave (CrCl <30 mL/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
L'eplerenone non è dializzabile.

Compromissione epatica
Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata. A causa di un aumento dell'esposizione sistemica all'eplerenone, in pazienti con compromissione epatica lieve-moderata, specialmente se anziani, si raccomanda un monitoraggio frequente e regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4)

Uso concomitante
In caso di trattamento concomitante con inibitori deboli o moderati del CYP3A4, ad es. amiodarone, diltiazem e verapamil, si può iniziare il trattamento con 25 mg al giorno. La dose non deve superare 25 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5).

L'eplerenone può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pazienti con livelli di potassio sierico > 5,0 mmol/l all'inizio del trattamento
- Pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30mL al minuto per 1,73m^2)
- Pazienti con insufficienza epatica grave (Punteggio Child-Pugh C)
- Pazienti che assumono diuretici risparmiatori di potassio o inibitori potenti del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromacina e nefazodone) (vedere paragrafo 4.5)
- Combinazione di eplerenone con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

<u>Iperpotassiemia</u>
In accordo con il suo meccanismo d'azione, con la somministrazione di eplerenone può verificarsi iperpotassiemia. I livelli di potassio sierico devono essere monitorati in tutti i pazienti all'inizio del trattamento ed in seguito a modifica del dosaggio. Successivamente, si raccomanda di effettuare un monitoraggio periodico specialmente nei pazienti a rischio di iperpotassiemia, come i pazienti anziani, con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2) ed i pazienti diabetici. L'uso di integratori di potassio dopo che è stato avviato il trattamento con eplerenone non è raccomandato a causa di un maggiore rischio di iperpotassiemia. È stato osservato che la riduzione del dosaggio di eplerenone riduce i livelli di potassio sierico. Nel corso di uno studio è stato osservato che l'aggiunta di idroclorotiazide al trattamento con eplerenone ha compensato gli incrementi del potassio sierico.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il rischio di iperpotassiemia può aumentare quando eplerenone viene usato in combinazione con un ACE inibitore e/o un ARB. La combinazione di un ACE inibitore e di un ARB con eplerenone, non deve essere utilizzata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione renale
i livelli di potassio devono essere monitorati regolarmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, inclusi i pazienti con microalbuminuria diabetica. Il rischio di iperpotassiemia aumenta con la riduzione della funzionalità renale. Sebbene i dati dello studio Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) in pazienti con diabete di Tipo 2 e microalbuminuria siano limitati, in questo piccolo numero di pazienti è stato osservato un aumento di iperpotassiemia. Pertanto, questi pazienti devono essere trattati con cautela. L'eplerenone non viene eliminato mediante emodialisi.

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve-moderata (Punteggio Child Pugh classi A e B) non sono stati osservati incrementi del potassio sierico al di sopra di 5,5 mmol/l. I livelli elettrolitici devono essere monitorati nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata. L'uso di eplerenone in pazienti con grave compromissione epatica non è stato valutato e il suo uso è pertanto controindicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Induttori del CYP3A4
La somministrazione concomitante di eplerenone con gli induttori potenti del CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Litio, ciclosporina, tacrolimus devono essere evitati durante il trattamento con eplerenone (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio
Le compresse contengono lattosio e i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici risparmiatori di potassio e integratori di potassio
A causa del rischio aumentato di iperpotassiemia, l'eplerenone non deve essere somministrato nei pazienti in trattamento con altri diuretici risparmiatori di potassio e integratori di potassio (vedere paragrafo 4.3). I diuretici risparmiatori di potassio possono anche potenziare l'effetto di agenti antiipertensivi e di altri diuretici.

ACE inibitori ARB:
Il rischio di iperpotassiemia può aumentare quando eplerenone viene usato in combinazione con un ACE inibitore e/o un ARB. Si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico e della funzionalità renale, specialmente nei pazienti a rischio di insufficienza renale, come ad esempio gli anziani. La triplice associazione di un ACE-inibitore e un ARB con eplerenone non deve essere utilizzata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Litio
Non sono stati condotti studi di interazione con il litio. Tuttavia, la tossicità da litio è stata riportata in pazienti che assumevano litio contemporaneamente a diuretici e ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di eplerenone e litio deve essere evitata. Se questa combinazione è necessaria, occorre monitorare le concentrazioni plasmatiche di litio (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina, tacrolimus

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ciclosporina e tacrolimus possono portare ad una compromissione della funzionalità renale e aumentare il rischio di iperpotassiemia. L'uso concomitante di eplerenone e ciclosporina o tacrolimus deve essere evitato. Se necessario, si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico e della funzionalità renale quando la ciclosporina e il tacrolimus vengono somministrati durante il trattamento con eplerenone (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
Il trattamento con FANS può causare insufficienza renale acuta attraverso un'azione diretta sulla filtrazione glomerulare, specialmente nei pazienti a rischio (anziani e/o pazienti disidratati). I pazienti in trattamento con eplerenone e FANS devono essere adeguatamente idratati e la funzionalità renale deve essere controllata prima di iniziare il trattamento.

Trimetoprim
La somministrazione concomitante di trimetoprim e eplerenone aumenta il rischio di iperpotassiemia. Deve essere effettuato il monitoraggio del potassio sierico e della funzionalità renale, specialmente in pazienti con compromissione renale e negli anziani.

Alfa-1 bloccanti (ad es. prazosina, alfuzosina)
Quando gli alfa-1- bloccanti vengono somministrati in associazione ad eplerenone, potrebbe verificarsi un aumento dell'effetto ipotensivo e/o ipotensione posturale. Si raccomanda pertanto, un monitoraggio clinico dell'ipotensione posturale in caso di somministrazione concomitante con gli alfa-1 bloccanti.

Antidepressivi triciclici, neurolettici, amifostina, baclofene
La somministrazione concomitante di questi medicinali con eplerenone può aumentare potenzialmente gli effetti antiipertensivi e il rischio di ipotensione posturale.

Glucocorticoidi, tetracosactide
La somministrazione concomitante di questi medicinali con eplerenone può diminuire potenzialmente gli effetti antiipertensivi (ritenzione di sodio e di liquidi).

Interazioni farmacocinetiche
Gli studi *in vitro* indicano che l'eplerenone non è un inibitore degli isoenzimi del CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4. L'eplerenone non è un substrato o un inibitore della glicoproteina-P.

Digossina
L'esposizione sistemica (AUC) alla digossina aumenta del 16% (90% IC: 4% - 30%) se somministrata assieme all'eplerenone. Si raccomanda cautela quando la digossina viene somministrata a dosi vicine al limite terapeutico superiore.

Warfarin
Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con warfarin. Si raccomanda cautela quando il warfarin viene somministrato a dosi vicine al limite terapeutico superiore.

Substrati del CYP3A4
I risultati degli studi di farmacocinetica sui substrati specifici del CYP3A4, ad es. midazolam e cisapride, non hanno mostrato alcuna interazione farmacocinetica significativa quando questi medicinali sono stati somministrati insieme all'eplerenone.

Inibitori del CYP3A4
- *Inibitori potenti del CYP3A4*: quando l'eplerenone viene somministrato insieme a medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono verificarsi interazioni farmacocinetiche significative. Un potente inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo 200 mg BID) ha determinato un aumento del 441% nell'AUC dell'eplerenone (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

eplerenone con forti inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

- *Inibitori deboli-moderati del CYP3A4*: la somministrazione concomitante di eritromicina, saquinavir, amiodarone, diltiazem, verapamil o fluconazolo ha determinato interazioni farmacocinetiche significative con aumenti dell'AUC dal 98% al 187%. Pertanto, il dosaggio di eplerenone non deve superare 25 mg al giorno quando gli inibitori deboli-moderati del CYP3A4 vengono somministrati insieme all'eplerenone (vedere paragrafo 4.2).

Induttori del CYP3A4
La somministrazione contemporanea dell'erba di S. Giovanni (un potente induttore del CYP3A4) con l'eplerenone ha causato una diminuzione del 30% nell'AUC dell'eplerenone. Una diminuzione più pronunciata dell'AUC dell'eplerenone può verificarsi con induttori più potenti del CYP3A4, quali la rifampicina. A causa del rischio di una ridotta efficacia dell'eplerenone, l'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni) con eplerenone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi
Sulla base dei risultati di uno studio clinico di farmacocinetica, non si prevedono interazioni significative quando gli antiacidi vengono somministrati con eplerenone.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati sufficienti sull'uso di eplerenone in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali non hanno indicato eventi avversi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embriofetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Si richiede cautela nel prescrivere eplerenone alle donne in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se l'eplerenone venga escreto nel latte materno dopo somministrazione orale. Tuttavia, i dati preclinici evidenziano che l'eplerenone e/o i suoi metaboliti sono presenti nel latte dei ratti e che i piccoli dei ratti esposti a questa via di somministrazione si sviluppano normalmente. Poiché non sono noti i possibili eventi avversi sul bambino durante l'allattamento al seno, si dovrà decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento, tenendo conto dell'importanza del medicinale per la madre.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari a seguito di impiego di eplerenone. L'eplerenone non causa sonnolenza o compromissione della funzione cognitiva, ma quando si guidano veicoli o si usano macchinari si dovrà tenere conto che nel corso del trattamento possono verificarsi capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

In due studi (EPHESUS e Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), l'incidenza complessiva degli eventi avversi segnalati con eplerenone è stata simile al placebo.

Gli eventi avversi sotto riportati sono quelli di cui si sospetta una correlazione con il trattamento e che si presentano con una frequenza maggiore che con il placebo, o che sono gravi e si presentano con una frequenza significativamente maggiore che con il placebo, o ancora che sono stati osservati

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi sono elencati per sistema e in base alla frequenza assoluta. Le frequenze vengono definite come:
Molto comune (≥ 1/10)
Comune (≥ 1/100, < 1/10)
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Molto raro (< 1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: frequenza delle reazioni avverse al farmaco in studi su eplerenone controllati verso placebo

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazione avversa**
Infezioni ed infestazioni *Non comune*	pielonefrite, infezione, faringite
Patologie del sistema emolinfopoietico *Non comune*	eosinofilia
Patologie endocrine *Non comune*	ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione *Comune* *Non comune*	iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), ipercolesterolemia iponatremia, disidratazione, ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici *Comune*	insonnia
Patologie del sistema nervoso *Comune* *Non comune*	sincope, capogiro, cefalea ipoestesia
Patologie cardiache *Comune* *Non comune*	insufficienza ventricolare sinistra, fibrillazione atriale tachicardia
Patologie vascolari *Comune* *Non comune*	ipotensione trombosi arteriosa di un arto, ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche *Comune*	tosse
Patologie gastrointestinali *Comune* *Non comune*	diarrea, nausea, stipsi, vomito flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo *Comune* *Non comune*	eruzione cutanea, prurito angioedema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo *Comune* *Non comune*	spasmi muscolari, mal di schiena dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie *Comune*	compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie epatobiliari	

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune	colecistite
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella *Non comune*	ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione *Comune* *Non comune*	astenia malessere
Esami diagnostici *Comune* *Non comune*	aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica riduzione del recettore del fattore di crescita epidermico, aumento del glucosio ematico

Nello studio EPHESUS, si è verificato un maggior numero di casi di ictus nel gruppo di pazienti molto anziani (≥ 75 anni). Non è stata comunque osservata una differenza statistica significativa tra l'incidenza di ictus nel gruppo trattato con eplerenone (30) rispetto a placebo (22). Nello studio EMPHASIS-HF, il numero dei casi di ictus in pazienti molto anziani (≥ 75 anni) è stato 9 nel gruppo eplerenone e 8 nel gruppo placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati eventi avversi associati a sovradosaggio con eplerenone negli uomini. Si prevede che la manifestazione più probabile di sovradosaggio nell'uomo possa essere ipotensione o iperpotassiemia. L'eplerenone non viene eliminato attraverso l'emodialisi. È stato osservato che l'eplerenone si lega in notevole misura al carbone vegetale. Se si verifica ipotensione sintomatica, si dovrà avviare un trattamento di supporto. In caso di iperpotassiemia, si dovrà avviare un trattamento standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'aldosterone, codice ATC: C03DA04

Meccanismo d'azione

L'eplerenone presenta una selettività relativa per il legame con i recettori mineralcorticoidi umani ricombinanti rispetto al legame con i recettori umani ricombinanti dei glucocorticoidi, del progesterone e degli androgeni. L'eplerenone impedisce il legame dell'aldosterone, un ormone chiave del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) coinvolto nella regolazione della pressione del sangue e nella fisiopatologia delle malattie CV.

Effetti farmacodinamici

È stato osservato che l'eplerenone determina incrementi persistenti della renina plasmatica e dell'aldosterone sierico, in accordo con l'inibizione del feedback regolatorio negativo esercitato dall'aldosterone sulla secrezione della renina. Il conseguente incremento dell'attività della renina plasmatica e dei livelli di aldosterone in circolo non annullano gli effetti dell'eplerenone.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In studi condotti con diversi dosaggi di eplerenone in pazienti con scompenso cardiaco cronico (classificazione NYHA II-IV) l'aggiunta di quest'ultimo alla terapia standard ha determinato incrementi dose-dipendenti prevedibili dell'aldosterone. Allo stesso modo, in un sottogruppo di pazienti dello studio EPHESUS con deficit della funzione cardiorenale, il trattamento con eplerenone ha causato un incremento significativo dell'aldosterone. Questi risultati confermano il blocco del recettore mineralcorticoide in questi gruppi di pazienti.

L'eplerenone è stato valutato nello studio EPHESUS. Lo studio EPHESUS era uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, della durata di 3 anni, condotto su 6632 soggetti con infarto acuto del miocardio (IM), disfunzione ventricolare sinistra (misurata in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF] ≤40%) e segni clinici di scompenso cardiaco. Nell'arco dei 3-14 giorni (mediana 7 giorni) successivi ad infarto acuto del miocardio, i soggetti sono stati trattati con eplerenone alla dose iniziale di 25 mg una volta al giorno o placebo, in aggiunta alle terapie standard; il dosaggio di eplerenone è stato quindi gradualmente aumentato fino al raggiungimento della dose raccomandata di 50 mg una volta al giorno dopo 4 settimane se il potassio sierico era < 5,0 mmol/l. Nel corso dello studio i soggetti hanno ricevuto un trattamento standard comprendente acido acetilsalicilico (92%), ACE-inibitori (90%), beta-bloccanti (83%), nitrati (72%), diuretici dell'ansa (66%) o inibitori dell'HMG CoA reduttasi (60%).

Nello studio EPHESUS, gli end-point co-primari erano rappresentati dalla mortalità da tutte le cause e dall'end-point combinato di mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari; il 14,4% dei soggetti trattati con eplerenone e il 16,7% dei soggetti trattati con placebo sono deceduti (tutte le cause), mentre il 26,7% dei soggetti trattati con eplerenone e il 30,0% dei pazienti trattati con placebo hanno raggiunto l'endpoint combinato di morte per cause cardiovascolari o di ospedalizzazione. Pertanto, nello studio EPHESUS, l' eplerenone ha ridotto il rischio di morte per tutte le cause del 15% (RR 0,85; 95% IC, 0,75-0,96; p=0,008) rispetto al placebo, principalmente con una riduzione della mortalità cardiovascolare. Il rischio di morte o di ospedalizzazione per cause cardiovascolari con eplerenone si è ridotto del 13% (RR 0,87; 95% IC, 0,79-0,95; p=0,002). Le riduzioni assolute del rischio per gli endpoint di mortalità per tutte le cause e di mortalità cardiovascolare/ospedalizzazione sono state rispettivamente del 2,3% e del 3,3%. L'efficacia clinica è stata dimostrata principalmente quando il trattamento con eplerenone è stato avviato in soggetti di età <75 anni. I benefici del trattamento nei pazienti di età >75 anni non sono chiari. La classificazione funzionale NYHA è migliorata o è rimasta stabile per una percentuale superiore statisticamente significativa dei soggetti in trattamento con eplerenone rispetto a quelli del gruppo placebo. L'incidenza di iperpotassiemia è stata del 3,4% nel gruppo trattato con eplerenone rispetto al 2,0% nel gruppo placebo (p<0,001). L'incidenza di ipopotassiemia è stata dello 0,5% nel gruppo trattato con eplerenone rispetto a 1,5% nel gruppo trattato con placebo (p<0,001).

Non sono stati osservati effetti uniformi sulla frequenza cardiaca, sulla durata delle onde QRS, o sull'intervallo PR o QT in 147 soggetti sani sottoposti a valutazione delle alterazioni elettrocardiografiche nel corso degli studi di farmacocinetica.

Nello studio clinico EMPHASIS-HF sono stati studiati gli effetti di eplerenone quando aggiunto alla terapia standard nei soggetti con scompenso cardiaco sistolico e sintomi moderati (Classe funzionale NYHA II).

I soggetti inclusi avevano almeno 55 anni, avevano una LVEF ≤30% (oppure LVEF ≤35%, oltre a una durata del QRS di >130 msec) ed erano stati ospedalizzati per motivi CV 6 mesi prima della loro inclusione nello studio o avevano un livello ematico del peptide natriuretico tipo B (BNP) di almeno 250 pg/mL, oppure un livello ematico di pro-BNP N-terminale di almeno 500 pg/mL negli uomini (750 pg/mL nelle donne). Eplerenone è stato iniziato alla dose di 25 mg una volta al giorno ed è stato aumentato dopo 4 settimane a 50 mg una volta al giorno, se i livelli di potassio sierico risultavano < 5,0 mmol/L. In alternativa, se la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) stimata era 30-49 mL/min/1,73m^2, eplerenone veniva iniziato a 25 mg a giorni alterni e aumentato a 25 mg una volta al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In totale, 2737 soggetti sono stati randomizzati (doppio cieco) per il trattamento con eplerenone o placebo, inclusa terapia basale con diuretici (85%), ACE inibitori (78%), bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (19%), beta bloccanti (87%), anti trombotici (88%), agenti ipolipemizzanti (63%) e glicosidi digitalici (27%). Il valore medio LVEF era ~26 % e la durata media del QRS era ~122 msec. La maggior parte dei soggetti (83,4%) era stata precedentemente ospedalizzata per cause cardiovascolari (CV) entro 6 mesi dalla randomizzazione, di cui circa il 50% per scompenso cardiaco. Il 20% circa dei soggetti era stato sottoposto a terapia resincronizzante cardiaca o a terapia con defibrillatore impiantabile.

L'endpoint primario, morte da cause CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, si è verificato in 249 soggetti (18,3%) nel gruppo eplerenone e in 356 soggetti (25,9%) nel gruppo placebo (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; p<0,001). Gli effetti di eplerenone sui risultati dell'endpoint primario è stato consistente in tutti i sottogruppi pre-specificati.

L'endpoint secondario di mortalità per tutte le cause, è stato riscontrato in 171 soggetti (12,5%) del gruppo eplerenone e in 213 soggetti (15,5%) del gruppo placebo (RR 0,76; 95% CI 0,62 – 0,93; p= 0,008). La morte per cause cardiovascolari è stata riportata in 147 soggetti (10,8%) nel gruppo eplerenone e in 185 soggetti (13,5%) nel gruppo placebo (RR 0,76; 95% Cl, 0,61 – 0,94; p= 0,01).

Durante lo studio, l'iperpotassiemia (livelli di potassio sierico > 5,5 mmol/L) è stata riportata in 158 soggetti (11,8%) nel gruppo eplerenone e in 96 soggetti (7,2%) nel gruppo placebo (p<0,001). Ipopotassiemia, definita come livello di potassio sierico < 4,0 mmol/L è risultata statisticamente più bassa con eplerenone se confrontata al gruppo placebo (38,9% con eplerenone rispetto a 48,4% con placebo, p<0,0001).

Popolazione pediatrica

Eplerenone non è stato studiato in soggetti pediatrici con insufficienza cardiaca.

In uno studio di 10 settimane in pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 4 e 16 anni, n=304) eplerenone, a dosi (da 25 mg fino a 100 mg al giorno) che hanno determinato un'esposizione simile a quella degli adulti, non è risultato efficace nel ridurre la pressione arteriosa. In questo studio e in uno studio sulla sicurezza in pediatria della durata di 1 anno condotto su 149 soggetti (di età compresa tra 5 e 17 anni), il profilo di sicurezza è risultato simile a quello degli adulti. Eplerenone non è stato studiato in soggetti ipertesi al di sotto dei 4 anni di età dal momento che lo studio su soggetti pediatrici più grandi ha dimostrato la mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Non sono stati studiati eventuali effetti (a lungo termine) sullo stato ormonale nei soggetti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La biodisponibilità assoluta di eplerenone è del 69% dopo somministrazione di una compressa da 100 mg per via orale.
Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo circa da 1,5 a 2 ore. Sia i livelli di picco plasmatico (C_{max}) sia l'area sotto la curva (AUC) sono proporzionali alle dosi nell'intervallo da 10 mg a 100 mg e al di sotto di un incremento proporzionale con dosaggi superiori ai 100 mg. Lo stato stazionario viene raggiunto entro 2 giorni. L'assorbimento non viene modificato dall'assunzione di cibo.

Distribuzione
Il legame dell'eplerenone con le proteine plasmatiche è di circa il 50% e si lega principalmente alle glicoproteine alfa-1-acide. Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario viene stimato essere 42-90 litri. L'eplerenone non si lega in modo preferenziale agli eritrociti.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Biotrasformazione
Il metabolismo dell'eplerenone è principalmente mediato dal CYP3A4. Non sono stati identificati i metaboliti attivi dell'eplerenone nel plasma umano.

Eliminazione
Meno del 5% di una dose di eplerenone si ritrova nelle urine e nelle feci come farmaco immodificato. In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di farmaco radiomarcato, circa il 32% della dose viene eliminato nelle feci e circa il 67% nelle urine. L'emivita di eliminazione dell'eplerenone è di circa 3-6 ore. La clearance plasmatica apparente è di circa 10 l/ora.

Popolazioni speciali

Età, sesso e razza
La farmacocinetica dell'eplerenone alla dose di 100 mg una volta al giorno è stata studiata in pazienti anziani (≥ 65 anni), uomini e donne, e in soggetti neri. La farmacocinetica dell'eplerenone non si è differenziata in modo significativo tra uomini e donne. Nei soggetti anziani sono stati rilevati incrementi della C_{max} (22%) e della AUC (45%) allo stato stazionario rispetto ai soggetti più giovani (18-45 anni). In soggetti neri, la C_{max} allo stato stazionario è stata del 19% inferiore e la AUC è stata del 26% inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
Un modello farmacocinetico di popolazione per le concentrazioni di eplerenone, derivante da due studi condotti su 51 soggetti pediatrici ipertesi da 4 a 16 anni, ha dimostrato che il peso corporeo del paziente aveva un effetto statisticamente significativo sul volume di distribuzione di eplerenone, ma non sulla sua clearance. Si può prevedere che il volume di distribuzione e l'esposizione di picco di eplerenone in un paziente in età pediatrica con peso elevato siano simili a quelli di un adulto dello stesso peso; in un paziente più leggero (45 kg) il volume di distribuzione è inferiore del 40% circa e l'esposizione di picco prevista è più elevata rispetto a quella tipicamente misurata negli adulti. Nei pazienti pediatrici, il trattamento con eplerenone è stato avviato con 25 mg una volta al giorno, poi aumentato dopo 2 settimane a 25 mg due volte al giorno e infine a 50 mg due volte al giorno, se clinicamente indicato. A queste dosi, le concentrazioni più elevate di eplerenone osservate in soggetti in età pediatrica non sono state sostanzialmente superiori a quelle degli adulti nei quali il trattamento è stato avviato con 50 mg una volta al giorno.

Insufficienza renale
La farmacocinetica dell'eplerenone è stata valutata in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale ed in pazienti sottoposti ad emodialisi. Rispetto ai controlli, la AUC e la C_{max} allo stato stazionario sono aumentate rispettivamente del 38% e del 24% in pazienti con compromissione renale grave e si sono ridotte rispettivamente del 26% e del 3% in pazienti sottoposti ad emodialisi. Non è stata osservata una correlazione tra la clearance plasmatica dell'eplerenone e la clearance della creatinina. L'eplerenone non viene eliminato attraverso l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica
La farmacocinetica dell'eplerenone 400 mg è stata studiata in pazienti con compromissione epatica moderata (Punteggio Child-Pugh B) e confrontata alla farmacocinetica in soggetti sani. La C_{max} e la AUC di eplerenone allo stato stazionario sono aumentate rispettivamente del 3,6% e del 42% (vedere paragrafo 4.2). Poiché l'uso dell'eplerenone non è stato valutato in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica, il farmaco è controindicato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza cardiaca
La farmacocinetica dell'eplerenone 50 mg è stata valutata in pazienti con insufficienza cardiaca (classificazione NYHA II-IV). Rispetto ai volontari sani confrontabili per età, peso e sesso, la AUC e la C_{max} allo stato stazionario nei pazienti con insufficienza cardiaca sono state rispettivamente del 38% e del 30% superiori. In accordo con questi risultati, un'analisi della farmacocinetica dell'eplerenone

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

condotta su un sottogruppo di pazienti inclusi nello studio EPHESUS indica che la clearance dell'eplerenone in pazienti con scompenso cardiaco è simile a quella osservata in soggetti anziani sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.
Negli studi di tossicità con dosi ripetute è stata osservata atrofia della prostata in ratti e cani a livelli di esposizione leggermente al di sopra dei livelli di esposizione clinica. Le alterazioni della prostata non sono state associate a conseguenze funzionali avverse. La rilevanza clinica di questi dati non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa (E464)
Sodio laurilsolfato
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:
Opadry giallo:
Ipromellosa (E464)
Diossido di titanio (E171)
Macrogol 400
Polisorbato 80 (E433)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 o 200 compresse in blister opaco PVC/Al.
Confezioni da 10x1,20x1, 30x1, 50x1, 90x1, 100x1 o 200x1 (10 confezioni da 20x1) compresse in blister opachi PVC/Al divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l., Via Isonzo, 71 -04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse 25 mg:

10 compresse rivestite con film:	AIC n 037298015
20 compresse rivestite con film:	AIC n 037298027
28 compresse rivestite con film:	AIC n 037298039
30 compresse rivestite con film:	AIC n 037298041
50 compresse rivestite con film:	AIC n 037298054
90 compresse rivestite con film:	AIC n 037298256
100 compresse rivestite con film:	AIC n 037298066
200 compresse rivestite con film:	AIC n 037298078
20x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298080
30x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298092
50x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298104
90x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298268
100x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298116
200x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298128

Compresse 50 mg:

10 compresse rivestite con film:	AIC n 037298130
20 compresse rivestite con film:	AIC n 037298142
28 compresse rivestite con film:	AIC n 037298155
30 compresse rivestite con film:	AIC n 037298167
50 compresse rivestite con film:	AIC n 037298179
90 compresse rivestite con film:	AIC n 037298270
100 compresse rivestite con film:	AIC n 037298181
200 compresse rivestite con film:	AIC n 037298193
20x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298205
30x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298217
50x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298229
90x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298282
100x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298231
200x1 compresse rivestite con film:	AIC n 037298243

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Gennaio 2008/16 marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 14/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco