

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eplerenone Mylan 25 mg compresse rivestite con film  
Eplerenone Mylan 50 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di eplerenone.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di eplerenone.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa da 25 mg contiene 35,52 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa da 50 mg contiene 71,04 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Eplerenone Mylan 25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, rivestite con film, tonde, biconvesse con impresso "EP1" su un lato della compressa e "M" sull'altro lato.

Eplerenone Mylan 50 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, rivestite con film, tonde, biconvesse con impresso "EP2" su un lato della compressa e "M" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'eplerenone è indicato:

- per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF  $\leq$  40%) ed evidenze cliniche di scompenso cardiaco a seguito di recente infarto del miocardio, in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti;
- in aggiunta alla terapia ottimale standard, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti adulti con scompenso cardiaco (cronico) in Classe NYHA II e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVEF  $\leq$  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 infarto miocardico*

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 infarto acuto del miocardio.

### *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**

<b>Potassio sierico (mmol/l)</b>	<b>Azione</b>	<b>Aggiustamento posologico</b>
< 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
$\geq 6,0$	Sospensione	Non applicabile

Dopo la sospensione di eplerenone a causa di livelli di potassio sierico  $\geq 6,0$  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 descritti ai 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 ulteriormente quando è presente anche 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).

#### *Danno renale*

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con danno renale lieve. Si raccomanda in questi pazienti il monitoraggio periodico del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4) e l'aggiustamento della dose secondo la Tabella 1.

I pazienti con danno renale moderato (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 ha 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 CrCl < 50 ml/min.

Eplerenone è controindicato nei pazienti con danno renale grave (CrCl < 30 ml/min (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).

#### *Trattamento 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).

#### *Modo di somministrazione*

Per uso orale.

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

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva 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 $<30$  mL al minuto per  $1,73\text{m}^2$ )
- 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, telitromicina 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

*Iperpotassiemia:* 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.

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

*Funzionalità renale ridotta:* i livelli di potassio devono essere monitorati regolarmente nei pazienti con funzionalità renale ridotta, inclusi i pazienti con microalbuminuria diabetica. Il rischio di iperpotassiemia aumenta con la riduzione della funzionalità renale. Sebbene i dati dello studio EPHEBUS (Studio di sopravvivenza ed efficacia dell' eplerenone post infarto acuto del miocardio in pazienti con insufficienza cardiaca) 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.

*Funzionalità epatica ridotta:* nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata (Classe Child Pugh 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. 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, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB)*

Il rischio di iperpotassiemia può aumentare quando eplerenone viene usato in combinazione con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e/o un bloccante del recettore dell'angiotensina (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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e bloccanti dei recettori

dell'angiotensina (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*

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 il funzionamento renale deve essere controllato 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. prazosin, alfuzosin)*

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 interazioni farmacocinetiche significative 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 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 e 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 adeguati 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 EPHEBUS [Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study] e EMPHASIS-HF [Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure], 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 rispetto al placebo, o che sono gravi e si presentano con una frequenza significativamente maggiore rispetto al placebo, o ancora che sono stati osservati durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi sono elencati per sistema e in base alla frequenza assoluta. Le frequenze vengono definite come: Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza delle reazioni avverse al farmaco in studi su eplerenone controllati verso placebo

#### **Infezioni ed infestazioni**

Comune: infezione

Non comune: pielonefrite, faringite

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: eosinofilia

#### Patologie endocrine

Non comune: ipotiroidismo

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iperkaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), ipercolesterolemia

Non comune: iponatremia, disidratazione, ipertrigliceridemia

#### Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, sincope, cefalea

Non comune: ipoestesia

#### Patologie cardiache

Comune: insufficienza ventricolare sinistra, fibrillazione atriale

Non comune: tachicardia

#### Patologie vascolari

Comune: ipotensione

Non comune: trombosi arteriosa di un arto, ipotensione ortostatica

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse

### Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, stipsi, vomito

Non comune: flatulenza

### Patologie epatobiliari

Non comune: colecistite

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, prurito

Non comune: iperidrosi, angioedema

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: spasmi muscolari, dolore muscolo scheletrico, dolore dorsale

### Patologie renali e urinarie

Comune: danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: ginecomastia

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia

Non comune: malessere

### Esami diagnostici

Comune: urea ematica aumentata, creatinina ematica aumentata

Non comune: recettore del fattore di crescita epidermico diminuito, glucosio ematico aumentato.

Nello studio EPHESUS, si è verificato un maggior numero di casi di ictus nel gruppo di pazienti molto anziani ( $\geq 75$  anni). Non è stata comunque osservata una differenza 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 ( $\geq 75$  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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati 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 di 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 cardiovascolari.

### 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.

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 cardiorenale di EPHEUS, il trattamento con eplerenone ha causato un incremento significativo dell'aldosterone. Questi risultati confermano il blocco del recettore mineralcorticoidi in questi gruppi di pazienti.

L'eplerenone è stato valutato nello studio Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). EPHEUS era uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, della durata di 3 anni, condotto su 6.632 pazienti con infarto acuto del miocardio (IMA), disfunzione ventricolare sinistra (misurata in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF]  $\leq 40\%$ ) e segni clinici di scompenso cardiaco. Nell'arco dei 3-14 giorni (mediana 7 giorni) successivi ad infarto acuto del miocardio, i pazienti 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 pazienti 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 pazienti trattati con eplerenone e il 16,7% dei pazienti trattati con placebo sono deceduti (tutte le cause), mentre il 26,7% dei pazienti 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 pazienti 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 pazienti 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 (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) sono stati studiati gli effetti di eplerenone quando aggiunto alla terapia standard nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico e sintomi moderati (Classe NYHA II).

I pazienti inclusi avevano almeno 55 anni, avevano una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)  $\leq 30\%$  (oppure LVEF  $\leq 35\%$ , oltre a una durata del QRS di >130 msec) ed erano stati ospedalizzati per motivi cardiovascolari (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 il GFR stimato era 30-49 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, eplerenone veniva iniziato a 25 mg a giorni alterni e aumentato a 25 mg una volta al giorno.

In totale, 2.737 pazienti 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 msec e la durata media del QRS era ~122 msec. La maggior parte dei pazienti (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 pazienti era stato sottoposto a terapia resincronizzante cardiaca o a terapia con defibrillatore impiantabile.

L'endpoint primario, morte da cause cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, si è verificato in 249 pazienti (18,3%) nel gruppo eplerenone e in 356 pazienti (25,9%) nel gruppo placebo (RR 0,63, 95% IC, 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 pazienti (12,5%) del gruppo eplerenone e in 213 pazienti (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 pazienti (10,8%) nel gruppo eplerenone e in 185 pazienti (13,5%) nel gruppo placebo (RR 0,76; 95% IC, 0,61 - 0,94; p= 0,01).

Durante lo studio, l'iperpotassiemia (livelli di potassio sierico > 5,5 mmol/l) è stata segnalata in 158 pazienti (11,8%) nel gruppo eplerenone e in 96 pazienti (7,2%) nel gruppo placebo (p<0,001). Ipotassiemia, 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 nei pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca.

In uno studio della durata di 10 settimane su pazienti pediatrici con ipertensione (età compresa tra 4 e 17 anni, n=304), l'eplerenone, a dosi che hanno prodotto un'esposizione simile a quella negli adulti, non ha permesso di abbassare la pressione sanguigna efficientemente. In questo studio e in uno studio sulla sicurezza pediatrica di 1 anno su 149 pazienti (di età compresa tra i 5 e i 17 anni), il profilo di sicurezza era simile a quello degli adulti. Eplerenone non è stato studiato nei pazienti ipertesi di età inferiore ai 4 anni poiché lo studio su pazienti pediatrici più grandi ha mostrato una mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Non è stato studiato alcun effetto (a lungo termine) sullo stato ormonale nei pazienti pediatrici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

La biodisponibilità assoluta dell'eplerenone è 69% a seguito della 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.



### *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 ( $\geq 65$  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 provenienti da 2 studi su 51 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 4 e 16 anni ha identificato che il peso corporeo del paziente ha avuto un effetto statisticamente significativo sul volume di distribuzione dell'eplerenone ma non sulla sua clearance. Il volume di distribuzione di eplerenone e l'esposizione del picco nei pazienti pediatrici più pesanti sono previsti essere simili a quelli degli adulti di peso corporeo simile; in un paziente di peso inferiore (45 kg), il volume di distribuzione è circa 40% più basso e l'esposizione di picco prevista è più elevata rispetto a quella tipicamente misurata negli adulti. La terapia con eplerenone è stata iniziata nei pazienti pediatrici con 25 mg una volta al giorno e aumentata a 25 mg due volte al giorno dopo 2 settimane ed eventualmente a 50 mg due volte al giorno, se clinicamente indicato. A queste dosi, le concentrazioni di eplerenone più alte osservate nei soggetti

pediatriche non sono state sostanzialmente superiori a quelle negli 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<sub>max</sub> allo stato stazionario sono aumentate rispettivamente del 38% e del 24% in pazienti con danno 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<sub>max</sub> 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 grave compromissione epatica, l'eplerenone 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<sub>max</sub> allo stato stazionario nei pazienti con insufficienza cardiaca sono state rispettivamente superiori del 38% e del 30%. In accordo con questi risultati, un'analisi della farmacocinetica dell'eplerenone condotta su un sottogruppo di pazienti inclusi nello studio EPHESUS indica che la clearance dell'eplerenone in pazienti con insufficienza cardiaca è simile a quella osservata in soggetti anziani sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi preclinici di sicurezza, 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  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa  
Sodio laurilsolfato  
Talco  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa 6cP  
Diossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Ossido di ferro giallo  
(E172) Ossido di ferro  
rosso (E172)  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/Al in striscia o contenitori in HDPE con tappo in PP contenenti 28, 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043626011 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

043626023 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

043626035 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

043626047 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

043626050 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

043626062 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

043626074 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

043626086 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2015

Data del rinnovo più recente: 9 novembre 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**