

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eplerenone Accord 25 mg compresse rivestite con film
Eplerenone Accord 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 19 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).
Ogni compressa da 50 mg contiene 38 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese da 25 mg: compresse rivestite con film di colore giallo, biconvesse, a forma di diamante, con impresso "E1" su un lato e lisce sull'altro lato. Lunghezza, larghezza e spessore della compressa rivestita con film sono, rispettivamente, $7,20 \pm 0,3$ mm, $6,40 \pm 0,3$ mm e $3,15 \pm 0,3$ mm.

Comprese da 50 mg: compresse rivestite con film di colore giallo, biconvesse, a forma di diamante, con impresso "E2" su un lato e lisce sull'altro lato. Lunghezza, larghezza e spessore della compressa rivestita con film sono, rispettivamente, $9,00 \pm 0,3$ mm, $8,10 \pm 0,3$ mm e $4,25 \pm 0,3$ mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'eplerenone è indicato:

- in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (CV) in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF $\leq 40\%$) ed evidenze cliniche di insufficienza cardiaca in seguito a recente infarto del miocardio (IM).
- in aggiunta alla terapia ottimale standard, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti adulti con insufficienza cardiaca (cronica) in Classe New York Heart Association (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 insufficienza cardiaca a seguito di IM:

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 insufficienza cardiaca (cronica) in Classe NYHA II:

Per i pazienti con insufficienza cardiaca cronica 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: 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
$\geq 6,0$	Sospensione	Non applicabile

Dopo la sospensione di eplerenone a causa di livelli di potassio sierico $\geq 6,0$ mmol/l, 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 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 il monitoraggio periodico del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con danno renale lieve. Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico con 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 insufficienza cardiaca 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 CrCl<50 mL/min.

L'uso in pazienti con danno 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 da lieve a moderata.

A causa di un aumento dell'esposizione sistemica all'eplerenone, in pazienti con compromissione epatica da lieve a 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 da deboli a 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

L'eplerenone può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere con molta acqua.

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 < 30 mL al minuto per 1,73 m²)
- Pazienti con insufficienza epatica grave (Punteggio Child-Pugh C)
- Pazienti che assumono diuretici risparmiatori di potassio, integratori 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

Iperpotassiemia:

In accordo con il suo meccanismo d'azione, con 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 sviluppare 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 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).

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 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.

Funzionalità epatica ridotta:

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a 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 da lieve a 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 funzionalità renale ridotta, come ad esempio gli anziani. La triplice associazione di un ACE inibitore e di 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 segnalata 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 funzionalità renale ridotta 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 ed eplerenone aumenta il rischio di iperpotassiemia. Deve essere effettuato il monitoraggio del potassio sierico e della funzionalità renale, specialmente in pazienti con danno 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 dell'ipotensione posturale. Si raccomanda pertanto, un monitoraggio clinico dell'ipotensione posturale durante la 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 potenzialmente diminuire 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%) quando 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% dell'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 nefazadone è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

- Inibitori deboli-moderati del CYP3A4: la somministrazione concomitante con 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 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% dell'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 co-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 e 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 mostrano 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 deve decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento, tenendo conto dell'importanza del farmaco 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 sull'effetto di eplerenone sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'eplerenone non causa sonnolenza o compromissione della funzione cognitiva, ma quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere conto che nel corso del trattamento possono verificarsi capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

In due studi EPHEBUS ed 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 durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi sono elencati per sistema corporeo e in base alla frequenza assoluta. Le frequenze vengono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Rara (\geq

1/10.000, <1/1.000) Molto rara (<1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse in studi controllati Eplerenone-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	iperpotassemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) ipercolesterolemia
Non comune	iponatremia, disidratazione, ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiro, 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, costipazione, vomito
Non comune	flatulenza
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 dorsale
Non comune	dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	
Comune	danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Patologie epatobiliari	
Non comune	colecistite
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,

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 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 segnalati eventi avversi associati a sovradosaggio con eplerenone nell'uomo. Si prevede che la manifestazione più probabile di sovradosaggio nell'uomo possa essere ipotensione o iperpotassiemia. L'eplerenone non può essere eliminato attraverso l'emodialisi. È stato osservato che l'eplerenone si lega in notevole misura al carbone vegetale. Se si verifica ipotensione sintomatica, si deve avviare un trattamento di supporto. In caso di iperpotassiemia, si deve 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 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 annulla 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 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 mineralcorticoidi in questi gruppi di pazienti.

L'eplerenone è stato valutato nello studio Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). Lo studio EPHESUS era uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, della durata di 3 anni, condotto su 6632 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 insufficienza cardiaca. 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 EPHEMUS, gli end-point co-primari erano rappresentati dalla mortalità per tutte le cause e dall'end-point combinato di mortalità per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per cause cardiovascolari; il 14,4% dei pazienti 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 soggetti trattati con placebo hanno raggiunto l'endpoint combinato di morte per cause cardiovascolari o di ospedalizzazione.

Pertanto, nello studio EPHEMUS, 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 del rischio assoluto 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 normali 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) ≤30%, oppure LVEF ≤35%, oltre a una durata del QRS >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/1,73m², eplerenone veniva iniziato a 25 mg a giorni alterni e aumentato a 25 mg una volta al giorno.

In totale, 2737 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% 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 insufficienza cardiaca.

Il 20% circa dei pazienti aveva un defibrillatore impiantabile o era stato sottoposto a terapia di resincronizzazione cardiaca.

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% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$). L'effetto di eplerenone sui risultati dell'endpoint primario è stato coerente 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 soggetti (10,8%) nel gruppo eplerenone e in 185 soggetti (13,5%) nel gruppo placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61 – 0,94; $p = 0,01$).

Durante lo studio, 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 in pazienti in età pediatrica con insufficienza cardiaca.

In uno studio di 10 settimane in pazienti ipertesi in età pediatrica (di età compresa tra 4 e 17 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, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello degli adulti. Eplerenone non è stato studiato in pazienti ipertesi al di sotto dei 4 anni di età dal momento che lo studio su pazienti pediatriche 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 pazienti pediatriche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità assoluta dell'eplerenone è del 69% dopo la somministrazione di una compressa orale da 100 mg. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo circa 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 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 dal cibo.

Distribuzione

Il legame dell'eplerenone con le proteine plasmatiche è di circa il 50% ed è rivolto principalmente alle glicoproteine alfa-1-acide. Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario viene stimato di $50 (\pm 7)$ 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 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 3-5 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 differenzia 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 Cmax allo stato stazionario è stata inferiore del 19% e la AUC è stata inferiore del 26% (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica:

Un modello farmacocinetico di popolazione per le concentrazioni di eplerenone, derivante da due studi condotti su 51 pazienti ipertesi in età pediatrica (di 4-16 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 che negli adulti tipici. Nei pazienti in età pediatrica, 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 Cmax 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 con la farmacocinetica in soggetti normali. La Cmax 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 Cmax allo stato stazionario nei pazienti con insufficienza cardiaca sono state rispettivamente più elevate 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 risultati non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Opadry 13B520013 giallo:

Ipromellosa
Diossido di titanio (E171)
Macrogol 400
Polisorbato 80
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

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

Eplerenone Accord 25 mg e 50 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister PVC/Al bianchi opachi contenenti 10, 28, 30, 90 o 100 compresse o in confezioni da 10x1, 28x1, 30x1, 90x1 o 100x1 compresse in blister perforati per dose unitaria PVC/Al bianchi opachi.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319
Pinner Road, Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043722014 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

043722026 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722038 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722040 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722053 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722065 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722077 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722089 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722091 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722103 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722115 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722127 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722139 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722141 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722154 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722166 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722178 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722180 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722192 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC
043722204 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO