

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

INSPRA 25 mg comprimidos revestidos por película.

INSPRA 50 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 25 mg de eplerenona.

Cada comprimido contém 50 mg de eplerenona.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido de 25 mg contém 35,7 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4)

Cada comprimido de 50 mg contém 71,4 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido de 25 mg: de cor amarela com a marca “Pfizer” numa face do comprimido e as marcas “NSR” sobre “25” na outra face do comprimido.

Comprimido de 50 mg: de cor amarela com a marca “Pfizer” numa face do comprimido e as marcas “NSR” sobre “50” na outra face do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A eplerenona está indicada:

- em adição à terapêutica convencional incluindo bloqueadores- β , para reduzir o risco de mortalidade e morbilidade cardiovasculares (CV) em doentes estabilizados com disfunção ventricular esquerda (FEVE \leq 40 %) e evidência clínica de insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio (EM) recente.
- em adição à terapêutica convencional otimizada, para reduzir o risco de mortalidade e morbilidade cardiovasculares em adultos com insuficiência cardíaca de classe II da New York Heart Association (NYHA) (crónica) e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FEVE < 30%) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Para efetuar ajustes individuais de dose, encontram-se disponíveis as dosagens de 25 mg e 50 mg. A dose máxima diária é de 50 mg por dia.

Para doentes com insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio:

A dose de manutenção recomendada de eplerenona é de 50 mg em toma única diária (OD). O tratamento deve ser iniciado com 25 mg, em toma única diária, sendo depois titulado para a dose alvo de 50 mg, em toma única diária, preferencialmente, no espaço de quatro semanas, tendo em consideração os níveis séricos de potássio (ver tabela 1). O tratamento com eplerenona deve ser normalmente iniciado dentro de 3-14 dias após um EM agudo.

Para doentes com insuficiência cardíaca de classe II da NYHA (crónica):

Em doentes com insuficiência cardíaca crónica de classe II da NYHA, o tratamento deve ser iniciado com 25 mg, em toma única diária, e titulado para a dose alvo de 50 mg, em toma única diária, preferencialmente no espaço de 4 semanas, tendo em consideração os níveis séricos de potássio (ver tabela 1 e secção 4.4)

Os doentes com níveis séricos de potássio > 5,0 mmol/l não devem iniciar o tratamento com eplerenona (ver secção 4.3).

Os níveis séricos de potássio devem ser determinados antes de iniciar a terapêutica com eplerenona, na primeira semana de tratamento e um mês após o início do tratamento ou o ajuste da dose. Posteriormente, os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados periodicamente conforme necessário.

Após o início do tratamento, a dose deve ser ajustada em função do nível sérico de potássio, de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Tabela de ajuste da dose após início do tratamento

Potássio sérico (mmol/l)	Ação	Ajuste da dose
< 5,0	Aumentar	25 mg EOD* para 25 mg OD 25 mg OD para 50 mg OD
5,0 – 5,4	Manter	Sem ajuste de dose
5,5 – 5,9	Reduzir	50 mg OD para 25 mg OD 25 mg OD para 25 mg EOD* 25 mg EOD* para descontinuação
≥ 6,0	Descontinuar	Não aplicável

* EOD: Em dias alternados

Após a descontinuação da eplerenona como consequência dos níveis séricos de potássio serem ≥ 6,0 mmol/l, a eplerenona pode ser reiniciada na dose de 25 mg, em dias alternados, depois dos níveis de potássio descenderem abaixo de 5,0 mmol/l.

População pediátrica

A segurança e eficácia de eplerenona em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2.

Idoso

Não é necessário ajustar a dose inicial no idoso. O risco de hipercaliemia está aumentado nos doentes idosos, devido a uma diminuição da função renal relacionada com a idade. Este risco pode ser maior quando existem comorbilidades associadas a uma exposição sistémica aumentada, particularmente, na insuficiência hepática ligeira a moderada. Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose inicial em doentes com insuficiência renal ligeira. Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio com ajustes de dose de acordo com a tabela 1.

Doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-60 ml/min) devem iniciar tratamento com uma dose de 25 mg, em dias alternados, e a dose deve ser ajustada com base nos níveis de potássio (ver tabela 1). Recomenda-se uma monitorização periódica dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.4).

Não há experiência em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min com insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio. A utilização de eplerenona nestes doentes deve ser efetuada com precaução. Não foram estudadas doses diárias superiores a 25 mg, em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min.

É contraindicada a utilização em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). A eplerenona não é dialisável.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose inicial em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Devido a uma exposição sistémica aumentada à eplerenona em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, recomenda-se uma monitorização frequente e regular do potássio sérico nestes doentes, especialmente se forem idosos (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante

Em caso de tratamento concomitante com inibidores ligeiros a moderados da CYP3A4, tais como a amiodarona, diltiazem e verapamilo, o tratamento pode ser iniciado com uma dose de 25 mg OD. A dose não deve exceder 25 mg OD (ver secção 4.5).

A eplerenona pode ser administrada com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Doentes com níveis séricos de potássio iniciais > 5,0 mmol/l
- Doentes com insuficiência renal grave (Taxa de filtração glomerular estimada < 30ml por minuto por 1,73m²)
- Doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh)
- Doentes sob terapêutica com diuréticos poupadores de potássio, ou com inibidores potentes da CYP3A4 (ex: itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (ver secção 4.5).
- Combinação de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e de bloqueadores dos recetores da angiotensina (ARA) com eplerenona.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipercaliemia

Pode ocorrer hipercaliemia com a administração de eplerenona, o que é consistente com o seu mecanismo de ação. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados em todos os doentes no início do tratamento e quando a dose é alterada. Posteriormente, recomenda-se uma monitorização periódica, especialmente, nos doentes em risco de desenvolvimento de hipercaliemia, tais como doentes idosos, doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2) e doentes com diabetes. Devido ao

risco acrescido de hipercaliemia, não se recomenda a utilização de suplementos de potássio após o início do tratamento com eplerenona. Constatou-se que a redução da dose de eplerenona diminuiu os níveis séricos de potássio. Num estudo, demonstrou-se que a adição de hidroclorotiazida ao tratamento com eplerenona compensou os aumentos verificados no potássio sérico.

O risco de desenvolvimento de hipercaliemia pode aumentar quando a eplerenona é administrada concomitantemente com um IECA e/ou um ARA. A combinação de um IECA e um ARA com eplerenona não deve ser utilizada (ver secções 4.3 e 4.4).

Insuficiência renal

Os níveis de potássio devem ser monitorizados regularmente em doentes com insuficiência renal, incluindo microalbuminúria diabética. O risco de hipercaliemia aumenta com a diminuição da função renal. Embora os dados obtidos no estudo *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) em doentes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria sejam limitados, observou-se um aumento na ocorrência de hipercaliemia neste pequeno número de doentes. Assim, estes devem ser tratados com precaução. A eplerenona não é removida por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Não se observaram aumentos nos níveis séricos de potássio acima de 5,5 mmol/l em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (classes A e B de Child Pugh). Os níveis de eletrólitos devem ser monitorizados em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. O tratamento com eplerenona em doentes com insuficiência hepática grave não foi avaliado, pelo que a sua utilização é contraindicada (ver secções 4.2 e 4.3).

Indutores da CYP3A4

A coadministração de eplerenona com indutores potentes da CYP3A4 não é recomendada (ver secção 4.5).

O lítio, a *ciclosporina* e o *tacrolímus* devem ser evitados durante o tratamento com eplerenona (ver secção 4.5).

Lactose

Os comprimidos contêm lactose, pelo que não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou deficiente absorção de glucose-galactose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio

Devido ao risco aumentado de hipercaliemia, a eplerenona não deve ser administrada a doentes em tratamento com outros diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio (ver secção 4.3). Os diuréticos poupadores de potássio também podem potenciar o efeito dos agentes anti-hipertensivos e de outros diuréticos.

IECAs, ARAs

O risco de hipercaliemia pode aumentar quando a eplerenona é utilizada concomitantemente com IECAs e/ou com ARAs. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do potássio sérico e da função renal, especialmente em doentes em risco de compromisso da função renal, por exemplo, nos idosos. A combinação tripla de um IECA, um ARA e eplerenona não deve ser utilizada (ver secções 4.3 e 4.4).

Lítio

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa entre a eplerenona e o lítio. No entanto, foi relatada a ocorrência de toxicidade por lítio em doentes a receber lítio concomitantemente com diuréticos e inibidores da ECA (ver secção 4.4). A coadministração de eplerenona e lítio deve ser evitada. Caso esta combinação seja necessária, devem-se monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio (ver secção 4.4).

Ciclosporina, tacrolímus

A ciclosporina e o tacrolímus podem levar a uma diminuição da função renal e aumentar o risco de hipercalemia. A utilização concomitante de eplerenona com ciclosporina ou com tacrolímus deve ser evitada. Caso necessário, recomenda-se uma monitorização cuidada do potássio sérico e da função renal quando a ciclosporina e o tacrolímus são administrados durante o tratamento com eplerenona (ver secção 4.4).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

O tratamento com AINE pode originar falência renal aguda por ação direta na filtração glomerular, especialmente em doentes de risco (idosos e/ou doentes desidratados). Os doentes a receber eplerenona e AINE devem ser hidratados adequadamente e monitorizados quanto à função renal antes de iniciar o tratamento.

Trimetoprim

A administração concomitante de trimetoprim com eplerenona aumenta o risco de hipercalemia. Deve ser efetuada a monitorização do potássio sérico e da função renal, particularmente em doentes com insuficiência renal e em idosos.

Bloqueadores alfa-1 (ex: prazosina, alfuzosina)

Existe um potencial para a ocorrência de efeito hipotensivo aumentado e/ou de hipotensão postural, quando os bloqueadores alfa-1 são combinados com a eplerenona. Recomenda-se uma monitorização clínica da hipotensão postural durante a coadministração de bloqueadores alfa-1.

Antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno

A coadministração destes fármacos com a eplerenona pode potencialmente aumentar os efeitos anti-hipertensivos e o risco de hipotensão postural.

Glucocorticoides, tetracosactida

A coadministração destes fármacos com a eplerenona pode potencialmente diminuir os efeitos anti-hipertensivos (retenção de sódio e de líquidos).

Interações farmacocinéticas

Estudos *in vitro* indicam que a eplerenona não é um inibidor das isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4. A eplerenona não é um substrato nem um inibidor da glicoproteína-P.

Digoxina

A exposição sistémica (AUC) à digoxina aumenta em 16 % (90 % IC: 4 % – 30 %) quando coadministrada com a eplerenona. É necessária precaução quando a digoxina é administrada em doses próximas do limite superior da janela terapêutica.

Varfarina

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas com a varfarina. É necessária precaução quando a varfarina é administrada em doses que se aproximam do limite superior da janela terapêutica.

Substratos da CYP3A4

Resultados de estudos farmacocinéticos com substratos da CYP3A4, tais como o midazolam e o cisaprida, não demonstraram interações farmacocinéticas significativas quando estes fármacos são coadministrados com a eplerenona.

Inibidores da CYP3A4

- Inibidores potentes da CYP3A4: Quando se administra a eplerenona concomitantemente com fármacos que inibem a enzima CYP3A4, podem ocorrer interações farmacocinéticas significativas. Um inibidor potente da CYP3A4 (cetoconazol a 200 mg BID) originou um aumento de 441% nos valores da AUC da eplerenona (ver secção 4.3). A utilização concomitante de eplerenona com inibidores potentes da CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina e nefazodona, está contraindicada (ver secção 4.3).

- Inibidores ligeiros a moderados da CYP3A4: A coadministração com eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo ou fluconazol conduziu a interações farmacocinéticas significativas, com aumentos da AUC na ordem de 98% a 187%. Por esta razão, a dose de eplerenona não deve exceder os 25 mg por dia quando administrada com inibidores ligeiros a moderados da CYP3A4 (ver secção 4.2).

Indutores da CYP3A4

A coadministração de Erva de São João (um potente indutor da CYP3A4) com a eplerenona causou um decréscimo de 30% na AUC da eplerenona. Pode ocorrer um decréscimo mais acentuado na AUC da eplerenona com indutores mais potentes da CYP3A4, tais como a rifampicina. Devido ao risco de redução da eficácia da eplerenona, a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva de São João) com a eplerenona não é recomendada (ver secção 4.4).

Antiácidos

De acordo com os resultados de um estudo clínico farmacocinético, não é de esperar a ocorrência de interações significativas quando os antiácidos são coadministrados com eplerenona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados relativos à utilização de eplerenona em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais não revelaram efeitos adversos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). A prescrição de eplerenona a mulheres grávidas deve ser realizada cautelosamente.

Amamentação

Desconhece-se se a eplerenona é excretada no leite materno humano após administração oral. Porém, os dados pré-clínicos demonstram que a eplerenona e/ou os seus metabolitos estão presentes no leite materno do rato e que as suas crias expostas por esta via apresentaram um desenvolvimento normal. Atendendo ao potencial desconhecido para efeitos adversos nos lactentes, impõe-se tomar uma decisão no sentido de interromper o aleitamento ou o tratamento, tendo em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos da eplerenona na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A eplerenona não causa sonolência nem diminuição da função cognitiva, no entanto quando se conduz ou se utiliza máquinas durante o tratamento deve ser ponderada a possível ocorrência de tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em dois estudos (EPHESUS e *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]), a incidência global de acontecimentos adversos notificados com a eplerenona, foi semelhante à do placebo.

Os acontecimentos adversos que se seguem são os que apresentam uma suposta relação com o tratamento e são em maior número do que com o placebo, ou são graves e significativamente em maior número que com o placebo ou têm sido observados durante a vigilância pós-comercialização. Os acontecimentos adversos estão listados por sistemas de órgãos e por frequência absoluta. As frequências são definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Frequência de reações adversas em estudos de eplerenona controlados por placebo

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa
Infeções e infestações <i>Pouco frequentes</i>	pielonefrite, infeção, faringite
Doenças do sangue e do sistema linfático <i>Pouco frequentes</i>	eosinofilia
Doenças endócrinas <i>Pouco frequentes</i>	hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	hipercaliemia (ver secções 4.3 e 4.4) hipercolesterolemia hiponatremia, desidratação, hipertrigliceridemia
Perturbações do foro psiquiátrico <i>Frequentes</i>	insónia
Doenças do sistema nervoso <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	síncope, tonturas, cefaleias hipoestesia
Cardiopatias <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	insuficiência do ventrículo esquerdo, fibrilhação auricular taquicardia
Vasculopatias <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	hipotensão trombose arterial dos membros, hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino <i>Frequentes</i>	tosse
Doenças gastrointestinais <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	diarreia, náuseas, obstipação, vômitos flatulência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos <i>Frequentes</i>	erupção cutânea, prurido

<i>Pouco frequentes</i>	angioedema, hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	espasmos musculares, dorsalgia, dores musculoesqueléticas
Doenças renais e urinárias <i>Frequentes</i>	compromisso renal (ver secções 4.4 e 4.5)
Afeções hepatobiliares <i>Pouco frequentes</i>	colecistite
Doenças dos órgãos genitais e da mama <i>Pouco frequentes</i>	ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	astenia mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico <i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>	ureia no sangue aumentada, creatinemia aumentada recetor do fator de crescimento epidérmico diminuído, glicemia aumentada

No estudo EPHESUS, ocorreram mais casos, em termos numéricos, de acidente vascular cerebral no grupo dos doentes bastante idosos (≥ 75 anos de idade). No entanto, não houve uma diferença estatisticamente significativa relativamente à ocorrência de acidente vascular cerebral entre o grupo da eplerenona (30) e o grupo do placebo (22). No estudo EMPHASIS-HF, o número de casos de acidente vascular cerebral em bastante idosos (≥ 75 anos de idade) foi de 9 no grupo com eplerenona e 8 no grupo com placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados acontecimentos adversos associados a sobredosagem com eplerenona, em humanos. Presume-se que a manifestação mais provável de sobredosagem humana seja a hipotensão ou hipercaliemia. A eplerenona não pode ser removida por hemodiálise. Demonstrou-se que a eplerenona liga-se extensivamente ao carvão ativado. Na ocorrência de hipotensão sintomática, deve

ser iniciado tratamento de suporte. Caso se observe desenvolvimento de hipercaliemia, deve ser iniciado um tratamento convencional.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.1.3. – Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Diuréticos poupadores de potássio
Código ATC: C03DA04

Mecanismo de ação

A eplerenona possui seletividade relativa na ligação aos recetores recombinantes humanos dos mineralocorticoides comparativamente à sua ligação aos recetores recombinantes humanos de glucocorticoides, progesterona e androgénio. A eplerenona impede a ligação da aldosterona, uma hormona chave do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que está envolvida na regulação da pressão sanguínea e na fisiopatologia da doença cardiovascular.

Efeitos farmacodinâmicos

Demonstrou-se que a eplerenona produz aumentos sustentados de renina plasmática e de aldosterona sérica, o que é consistente com a inibição da regulação negativa da aldosterona na secreção da renina. Os resultantes aumentos na atividade da renina plasmática e nos níveis de aldosterona circulante não superam os efeitos da eplerenona.

Em estudos de determinação da dose na insuficiência cardíaca crónica (classificação II-IV da NYHA), a adição da eplerenona ao tratamento convencional resultou em aumentos previsíveis, dependentes da dose, dos níveis de aldosterona. De modo semelhante, num subestudo cardiorrenal do EPHEUS, a terapêutica com eplerenona conduziu a um aumento significativo dos níveis de aldosterona. Estes resultados confirmam o bloqueio dos recetores mineralocorticoides nestas populações.

A eplerenona foi investigada no estudo de eficácia e de sobrevida na insuficiência cardíaca pós-enfarte agudo do miocárdio (EPHEUS). O EPHEUS foi um estudo realizado em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 3 anos, que envolveu 6 632 indivíduos com enfarte agudo do miocárdio (EAM), disfunção ventricular esquerda (medida pela fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] \leq 40%) e sinais clínicos de insuficiência cardíaca. No período de 3 a 14 dias (mediana 7 dias) após EAM, os indivíduos receberam eplerenona ou placebo em adição às terapêuticas convencionais, na dose inicial de 25 mg em toma única diária, que foi escalonada para a dose alvo de 50 mg em toma única diária após 4 semanas, na condição de os níveis séricos de potássio serem $<$ 5,0 mmol/l. Durante o estudo, os indivíduos receberam cuidados convencionais, designadamente ácido acetilsalicílico (92%), inibidores da ECA (90%), bloqueadores beta (83%), nitratos (72%), diuréticos da ansa (66%), ou inibidores da HMG CoA redutase (60%).

No EPHEUS, os parâmetros de avaliação primária foram a mortalidade por todas as causas e o parâmetro combinado de morte ou hospitalização de causa cardiovascular; 14,4 % dos indivíduos com eplerenona e 16,7 % de indivíduos com placebo morreram (todas as causas), enquanto 26,7 % dos indivíduos com eplerenona e 30,0 % dos indivíduos com placebo atingiram o parâmetro combinado de morte ou hospitalização de causa cardiovascular. Assim, no EPHEUS, a eplerenona quando comparada com o placebo, reduziu o risco de morte por qualquer causa em 15% (RR 0,85; IC 95%, 0,75-0,96; $p=0,008$), principalmente através da redução da mortalidade cardiovascular (CV). O risco de morte CV ou de hospitalização de causa CV foi reduzido em 13% com a eplerenona (RR 0,87; IC 95%, 0,79-0,95; $p=0,002$). As reduções no risco absoluto para os parâmetros mortalidade por todas as causas e mortalidade/hospitalização de causa CV foram de 2,3% e 3,3%, respetivamente. A eficácia clínica foi demonstrada principalmente quando se iniciou o tratamento com eplerenona em indivíduos

com menos de 75 anos de idade. Os benefícios da terapêutica em indivíduos com mais de 75 anos de idade não são claros. A classificação funcional da NYHA melhorou ou manteve-se estável numa proporção significativamente mais elevada, de indivíduos tratados com eplerenona comparativamente ao placebo. A incidência de hipercalemia foi de 3,4% no grupo da eplerenona vs 2,0 % no grupo placebo ($p < 0,001$). A incidência de hipocaliemia foi de 0,5% no grupo da eplerenona vs 1,5% no grupo placebo ($p < 0,001$).

Não se observaram efeitos consistentes da eplerenona na frequência cardíaca, na duração do complexo QRS nem no intervalo PR ou QT, em 147 indivíduos normais que foram avaliados para deteção de alterações eletrocardiográficas durante os estudos farmacocinéticos.

No estudo EMPHASIS-HF foi estudado o efeito da eplerenona quando adicionada à terapêutica convencional sobre os resultados clínicos em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica e sintomas ligeiros (classe II da NYHA).

Os indivíduos eram incluídos se tinham no mínimo 55 anos de idade, tinham uma fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] $\leq 30\%$ ou [FEVE] $\leq 35\%$ juntamente com um complexo QRS com duração >130 msec e foram hospitalizados por causas cardiovasculares (CV) nos 6 meses anteriores à inclusão no estudo ou tinham um nível plasmático de péptido natriurético tipo B (BNP) de pelo menos 250 pg/ml ou um nível plasmático de N-terminal pro-BNP de pelo menos 500 pg/ml nos homens (750 pg/ml nas mulheres). O tratamento com eplerenona foi iniciado com uma dose de 25 mg, uma vez por dia, e foi aumentado, 4 semanas depois, para 50 mg, uma vez por dia, se o nível de potássio sérico fosse $< 5,0$ mmol/l. Em alternativa, se a taxa de filtração glomerular estivesse entre 30-49 ml/min/1,73m² a eplerenona era iniciada numa dose de 25 mg, em dias alternados e aumentada para 25 mg, uma vez por dia.

Foram aleatorizados (dupla ocultação) um total de 2737 indivíduos para o tratamento com eplerenona ou placebo, incluindo terapêutica base com diuréticos (85%), IECAs (78%), bloqueadores dos recetores da angiotensina II (19%), beta bloqueadores (87%), medicamentos antitrombóticos (88%), medicamentos dislipidiantes (63%) e digitálicos glicósidos (27%). A FEVE média foi aproximadamente 26% e a duração média do QRS foi aproximadamente 122 msec. A maior parte dos indivíduos (83,4%) foram hospitalizados previamente por razões CV, nos 6 meses anteriores à aleatorização, cerca de 50% devido a insuficiência cardíaca. Cerca de 20% dos indivíduos tinham desfibriladores implantáveis ou terapêutica de ressincronização cardíaca.

O parâmetro de avaliação primário, morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca, verificou-se em 249 indivíduos (18,3%) no grupo com eplerenona e em 356 indivíduos (25,9%) no grupo com placebo (RR 0,63%, IC 95%, 0,54-0,74; $p < 0,001$). O efeito da eplerenona nos resultados do parâmetro de avaliação primário entre todos os subgrupos pré-especificados foi consistente.

Foi atingido o parâmetro de avaliação secundário, mortalidade por qualquer causa, por 171 (12,5%) indivíduos no grupo com eplerenona e por 213 (15,5%) indivíduos no grupo com placebo (RR=0,76, IC 95%, 0,62-0,93; $p=0,008$). Foram notificados casos de morte por causas cardiovasculares em 147 (10,8%) indivíduos no grupo com eplerenona e 185 (13,5%) indivíduos no grupo com placebo (RR=0,76, IC 95%, 0,61-0,94; $p=0,01$).

Durante o estudo, foi notificada hipercalemia (nível potássio sérico $>5,5$ mmol/l) em 158 (11,8%) indivíduos no grupo com eplerenona e em 96 (7,2%) indivíduos no grupo com placebo ($p < 0,001$). A hipocaliemia, definida por nível de potássio sérico $<4,0$ mmol/L, foi estatisticamente menor com a eplerenona quando comparada com placebo (38,9% no grupo com eplerenona comparado com 48,8% no grupo com placebo, $p < 0,0001$).

População pediátrica

A eplerenona não foi estudada em indivíduos pediátricos com insuficiência cardíaca.

Num estudo de 10 semanas realizado em indivíduos pediátricos com hipertensão (dos 4 aos 16 anos de idade, n=304), a eplerenona, em doses (de 25 mg a 100 mg por dia) que produziu uma exposição semelhante à observada nos adultos, não diminuiu eficazmente a pressão arterial. Neste estudo e num estudo de segurança pediátrica de 1 ano realizado em 149 indivíduos (idades entre os 5 e 17 anos), o perfil de segurança foi semelhante ao observado nos adultos. A eplerenona não foi estudada em indivíduos hipertensos com menos de 4 anos de idade, uma vez que o estudo realizado em indivíduos pediátricos mais velhos demonstrou falta de eficácia (ver secção 4.2).

Não foram estudados quaisquer efeitos (a longo prazo) sobre o estado hormonal em doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da eplerenona é de 69% após a administração de um comprimido oral de 100 mg. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas ao fim de aproximadamente 1,5 a 2 horas. As concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) e a área sob a curva (AUC) são proporcionais à dose quando se utilizam doses de 10 mg a 100 mg, e são menores que as proporcionais com doses acima de 100 mg. O estado estacionário é atingido em 2 dias. A absorção não é afetada pelos alimentos.

Distribuição

A ligação da eplerenona às proteínas plasmáticas ronda os 50%, e o fármaco liga-se primariamente às glicoproteínas-alfa1 ácidas. O volume de distribuição aparente em estado estacionário é estimado ser 42-90 litros. A eplerenona não se liga preferencialmente aos eritrócitos.

Biotransformação

O metabolismo da eplerenona é mediado principalmente pela CYP3A4. Não foram identificados metabolitos ativos da eplerenona no plasma humano.

Eliminação

Menos de 5% da dose de eplerenona é recuperada na urina e nas fezes na sua forma inalterada. Após uma dose única oral do fármaco marcado radioativamente, aproximadamente 32% da dose foi excretada nas fezes e cerca de 67% na urina. A semivida de eliminação da eplerenona é cerca de 3 a 6 horas. A depuração plasmática aparente é aproximadamente 10 l/h.

Populações especiais

Idade, género e raça

A farmacocinética da eplerenona, na dose de 100 mg em toma única diária, foi investigada em idosos (≥ 65 anos), em indivíduos de ambos os géneros e em indivíduos de raça negra. A farmacocinética da eplerenona não diferiu, significativamente, entre os géneros. No estado estacionário, os indivíduos idosos apresentaram aumentos nos valores de $C_{\text{máx}}$ (22%) e AUC (45%) comparativamente aos indivíduos mais novos (18 a 45 anos). No estado estacionário, os valores de $C_{\text{máx}}$ foram 19% inferiores e os da AUC 26% inferiores nos indivíduos de raça negra (ver secção 4.2).

População pediátrica

Um modelo farmacocinético populacional para concentrações de eplerenona de dois estudos em 51 indivíduos pediátricos hipertensos (dos 4 aos 16 anos de idade) identificou que o peso corporal dos doentes tem um efeito estatisticamente significativo no volume de distribuição da eplerenona, mas não na sua depuração. Prevê-se que o volume de distribuição e a exposição máxima à eplerenona num

doente pediátrico mais pesado sejam semelhantes aos observados num adulto com o mesmo peso corporal; num doente menos pesado (45 kg), o volume de distribuição é cerca de 40% inferior e prevê-se que a exposição máxima seja superior à observada em adultos típicos. O tratamento com eplerenona foi iniciado com uma dose de 25 mg, em toma única diária, nos doentes pediátricos, tendo sido aumentada para 25 mg, duas vezes por dia, após 2 semanas e, eventualmente, para 50 mg, duas vezes por dia, em caso de indicação clínica. Nestas doses, as concentrações mais elevadas de eplerenona observadas em indivíduos pediátricos não foram substancialmente mais elevadas do que as observadas em adultos com uma dose inicial de 50 mg, em toma única diária.

Insuficiência renal

Avaliou-se a farmacocinética da eplerenona em doentes com diferentes graus de insuficiência renal e em doentes hemodialisados. Na comparação com os indivíduos controlo, os valores no estado estacionário de AUC e $C_{\text{máx}}$ encontravam-se aumentados em 38% e 24%, respetivamente, nos doentes com insuficiência renal grave, e diminuídos em 26% e 3%, respetivamente, nos doentes hemodialisados. Não se observou qualquer correlação entre a depuração plasmática da eplerenona e a depuração da creatinina. A eplerenona não é removida por hemodiálise (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

A farmacocinética da eplerenona 400 mg foi investigada em doentes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh) e comparada com a de indivíduos saudáveis. Os valores em estado estacionário da $C_{\text{máx}}$ e AUC de eplerenona aumentaram 3,6% e 42%, respetivamente (ver secção 4.2). Como o uso de eplerenona não foi investigado em doentes com insuficiência hepática grave, a sua utilização é contraindicada neste grupo de doentes (ver secção 4.3).

Insuficiência cardíaca

A farmacocinética da eplerenona 50 mg foi avaliada em doentes com insuficiência cardíaca (classificação II-IV da NYHA). Na comparação com indivíduos saudáveis, com correspondência em termos de idade, peso e género, os valores no estado estacionário da AUC e $C_{\text{máx}}$ nos doentes com insuficiência cardíaca foram 38% e 30%, respetivamente, mais elevados. De forma consistente com estes resultados, uma análise farmacocinética populacional da eplerenona, baseada num subgrupo de doentes do EPHEBUS, indica que a depuração de eplerenona nos doentes com insuficiência cardíaca foi similar à registada nos indivíduos idosos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos pré-clínicos de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva não revelaram riscos especiais para o ser humano.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida, foi observada a ocorrência de atrofia da próstata em ratos e em cães, a níveis de exposição ligeiramente superiores aos clínicos. As alterações prostáticas não foram associadas a consequências funcionais adversas. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica (E468)
Hipromelose (E464)
Laurilsulfato de sódio

Talco (E553b)
Estearato de magnésio (E470b).

Revestimento do comprimido:

Opadry amarelo:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 400

Polissorbato 80 (E433)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos de PVC/alumínio com 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ou 200 comprimidos.

Blisters destacáveis para dose unitária, opacos e de PVC/alumínio com 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 90x1, 100x1 ou 200x1 (10 embalagens de 20x1) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

25 mg:

10 comprimidos - 5168786

20 comprimidos - 5168885

28 comprimidos - 5168984

30 comprimidos - 5169081

50 comprimidos - 5169180

100 comprimidos - 5169289
200 comprimidos - 5169388

20 x 1 comprimidos – 5067616
30 x 1 comprimidos – 5027453

50 mg:

10 comprimidos - 5169487
20 comprimidos - 5169586
28 comprimidos - 5169685
30 comprimidos - 5169784
50 comprimidos - 5169883
100 comprimidos - 5169982
200 comprimidos - 5170089

30 x 1 comprimidos - 5027461

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de agosto de 2004

Data da última renovação: 25 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07 de abril de 2017