

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eplerenona Pentafarma 25 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de eplerenona.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 36,625 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de Eplerenona Pentafarma são comprimidos revestidos por película amarelos, redondos e convexos.

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 morbidade cardiovasculares em doentes estabilizados com disfunção ventricular esquerda (FEVE \leq 40 %) e evidência clínica de insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio recente.

4.2 Posologia e modo de administração

Para efetuar ajustes individuais de dose, encontram-se disponíveis as dosagens de 25 mg e 50 mg.

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 e aumentado até à 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 iniciado, normalmente, dentro de 3-14 dias após um enfarte agudo do miocárdio.

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

O nível sérico de potássio deve ser determinado antes de iniciar a terapêutica com eplerenona, na primeira semana de tratamento e um mês após o início do

tratamento ou do ajuste da dose. Posteriormente, o nível sérico de potássio deve ser monitorizado periodicamente conforme necessário.

Após o início do tratamento, a dose deve ser ajustada com base no nível sérico de potássio, de acordo com a Tabela 1.

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

Potássio sérico (mmol/l)	Ação	Ajuste de 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	Diminuir	50 mg OD para 25 mg OD 25 mg OD para 25 mg EOD* 25 mg EOD* para descontinuação
> 6,0	Suspender	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 descerem abaixo de 5,0 mmol/l.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis para recomendar a administração de eplerenona na população pediátrica, pelo que não se aconselha a sua utilização neste grupo etário.

Idosos

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 também existe comorbilidade associada com 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 (ver secção 4.4). 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 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 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à eplerenona ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com níveis séricos de potássio iniciais > 5,0 mmol/l
- Doentes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina < 50 ml/min)
- Doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh)
- Doentes sob terapêutica com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou com inibidores potentes da CYP3A4 (ex: itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (ver secção 4.5).

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 com risco de desenvolver hipercaliemia, tais como os doentes (idosos) com insuficiência renal (ver secção 4.2) e os doentes com diabetes. Devido ao risco aumentado de hipercaliemia, não se recomenda a utilização de suplementos de potássio após o início do tratamento com eplerenona. Foi demonstrado que uma redução na dose de eplerenona diminui os níveis séricos de potássio. Num estudo, demonstrou-se que a adição de hidroclorotiazida ao tratamento com eplerenona compensou os aumentos nos níveis séricos de potássio.

Insuficiência renal: os níveis de potássio devem ser monitorizados regularmente nos doentes com insuficiência renal, incluindo microalbuminúria diabética. O risco de hipercaliemia aumenta com a diminuição da função renal. Embora os dados obtidos no estudo EPHEBUS 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 eliminada 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 secção 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 mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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 diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio (ver secção 4.3). Os diuréticos poupadores de potássio podem potenciar o efeito dos agentes antihipertensores e de outros diuréticos.

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 hipercaliemia. 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 hipercaliemia. Deve ser efetuada a monitorização do potássio sérico e da função renal, particularmente nos doentes com insuficiência renal e nos idosos.

Inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAI): a coadministração de eplerenona com inibidores da ECA ou com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser efetuada com precaução. A combinação de eplerenona com estes fármacos pode aumentar o risco de hipercaliemia nos doentes em risco de disfunção renal, tais como os idosos. Recomenda-se a monitorização cuidada do potássio sérico e da função renal.

Bloqueadores alfa-1 (ex: prazosina, alfuzosina): existe um potencial para a ocorrência de efeito hipotensor 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 eplerenona com bloqueadores alfa-1.

Antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno: a coadministração destes fármacos com a eplerenona pode potencialmente aumentar os efeitos antihipertensores e o risco de hipotensão postural.

Glucocorticoides, tetracosactida: a coadministração destes fármacos com a eplerenona pode potencialmente diminuir os efeitos antihipertensores (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 midazolam e cisapride, não demonstraram interações farmacocinéticas significativas quando 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 duas vezes ao dia) 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, verapamil e 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 quando administrada com inibidores ligeiros a moderados da CYP3A4 (ver secção 4.2).

Indutores da CYP3A4: a coadministração de hipericão (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, não é recomendada a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hipericão) com a eplerenona (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 com precaução.

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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre 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

No estudo de eficácia de eplerenona e de sobrevida na insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio (EPHESUS), a incidência global de acontecimentos adversos notificados com a eplerenona (78,9%) foi semelhante à do placebo (79,5%). Nestes estudos, a taxa de descontinuação por acontecimentos adversos foi de 4,4% para os doentes tratados com eplerenona e de 4,3% para os doentes que receberam placebo.

Os acontecimentos adversos que se seguem foram ou retirados do estudo EPHESUS e 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: frequentes > 1/100, < 1/10; pouco frequentes > 1/1000, < 1/100.

Infeções e infestações

Pouco frequentes: pielonefrite

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: eosinofilia

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: hipercaliemia

Pouco frequentes: hiponatremia, desidratação, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas

Pouco frequentes: cefaleias

Cardiopatias

Pouco frequentes: enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca esquerda, fibrilhação auricular

Vasculopatias

Frequentes: hipotensão

Pouco frequentes: trombose arterial da perna, hipotensão postural

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: faringite

Doenças gastrointestinais

Frequentes: diarreia, náuseas

Pouco frequentes: vômitos, flatulência

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: erupção cutânea

Pouco frequentes: prurido, hiperhidrose

Desconhecido: edema angioneurótico

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: lombalgia, câibras nas pernas

Doenças renais e urinárias

Frequentes: função renal anómala

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: astenia, mal-estar

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: ureia nitrogenada (BUN) aumentada, creatinina aumentada

No estudo EPHESUS, ocorreram mais casos, em termos numéricos, de acidente vascular cerebral no grupo dos doentes 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).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem humana com eplerenona. Presume-se que a manifestação mais provável de sobredosagem humana seja a hipotensão ou hipercaliemia. A eplerenona não pode ser eliminada por hemodiálise. Demonstrou-se que a eplerenona liga-se extensivamente ao carvão ativado. Caso ocorra 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

A eplerenona possui seletividade relativa na ligação aos recetores recombinantes humanos dos mineralocorticóides comparativamente à sua ligação aos recetores recombinantes humanos de glucocorticóides, 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 arterial e na fisiopatologia da doença cardiovascular.

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 IIIV 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 cardiorenal do EPHEMUS, a terapêutica com eplerenona conduziu a um aumento significativo dos níveis de aldosterona. Estes resultados confirmam o bloqueio dos recetores mineralocorticóides nestas populações.

A eplerenona foi investigada no estudo de eficácia e de sobrevida na insuficiência cardíaca pós-enfarte agudo do miocárdio (EPHEMUS). O EPHEMUS foi um estudo realizado em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 3 anos, que envolveu 6 632 doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM), disfunção ventricular esquerda (medida pela fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] < 40%) e sinais clínicos de insuficiência cardíaca. No período de 3 a 14 dias (mediana 7 dias) após EAM, os doentes receberam eplerenona ou placebo em adição às terapêuticas convencionais, na dose inicial de 25 mg em toma única diária, que foi aumentada 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 doentes receberam cuidados convencionais, designadamente ácido acetilsalicílico (92%), inibidores da ECA (90%), bloqueadores-β (83%), nitratos (72%), diuréticos da ansa (66%), ou inibidores da HMG CoA redutase (60%).

No EPHEMUS, 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 doentes com eplerenona e 16,7 % dos doentes com placebo morreram (todas as causas), enquanto que 26,7 % dos doentes com eplerenona e 30,0 % dos doentes com placebo atingiram o parâmetro combinado de morte ou hospitalização de causa cardiovascular. Assim, no EPHEMUS, 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 doentes com menos de 75 anos de idade. Os benefícios da terapêutica em doentes 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 doentes tratados com eplerenona comparativamente ao placebo. A incidência de hipercaliemia 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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição:

A biodisponibilidade absoluta da eplerenona não é conhecida. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas ao fim de cerca de 2 horas. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e a área sob a curva (AUC) são proporcionais à dose quando se utilizam doses de 10 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.

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 em 50 (± 7) litros. A eplerenona não se liga preferencialmente aos eritrócitos.

Metabolismo e excreção:

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

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 radioactivamente, 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 5 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_{max} (22%) e AUC (45%) quando comparados com indivíduos mais novos (18 a 45 anos). No estado estacionário, os

valores de C_{max} foram 19% inferiores e os da AUC 26% inferiores nos indivíduos de raça negra (ver secção 4.2).

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_{max} 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_{max} 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_{max} nos doentes com insuficiência cardíaca foram 38% e 30% mais elevados, respetivamente. De forma consistente com estes resultados, uma análise farmacocinética populacional da eplerenona, baseada num subgrupo de doentes do EPHEUS, indica que a depuração de eplerenona nos doentes com insuficiência cardíaca foi similar à dos 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 reiterada, 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 101

Celulose microcristalina 102

Croscarmelose sódica

Hipromelose 3 cps

Laurilsulfato de sódio

Talco

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose 2910 (3 cps)

Hipromelose 2910 (6 cps)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Polissorbato 80

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Eplerenona Pentafarma encontram-se acondicionados em blisters PVC/PVDC-Alu de 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 e 200 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, n.º 2

Abrunheira

2710-089 Sintra

Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

APROVADO EM
21-09-2012
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO