

**INSPRA**  
**(eplerenona)**

**Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.**

**Comprimidos revestidos 25 e 50mg**

**Inspra®  
eplerenona****I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome comercial:** Inspra®**Nome genérico:** eplerenona**APRESENTAÇÕES**

Inspra® 25 mg ou 50 mg em embalagens contendo 10, 20, 30 ou 50 comprimidos revestidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Inspra® 25 mg ou 50 mg contém o equivalente a 25 mg ou 50 mg de eplerenona, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, laurilsulfato de sódio, talco, estearato de magnésio, Opadry® amarelo (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Hipertensão

Inspra<sup>®</sup> (eplerenona) é indicado para o tratamento de hipertensão. Nestes pacientes, Inspra<sup>®</sup> pode ser usado de forma isolada ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

#### Insuficiência cardíaca - pós-infarto do miocárdio (IM)

Inspra<sup>®</sup> é indicado, em conjunto com o tratamento padrão, para redução do risco de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes estáveis com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE]  $\leq$  40%) e com evidência clínica de insuficiência cardíaca após IM recente.

#### Insuficiência cardíaca de classe II (crônica) da New York Heart Association (NYHA)

Em conjunto com a terapia otimizada padrão para reduzir o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes adultos com insuficiência cardíaca de classe II (crônica) da NYHA e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE  $\leq$  35%) (vide item 3. Características Farmacológicas).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Hipertensão

A eplerenona foi estudada em 3.091 pacientes hipertensos, sendo 46% mulheres, 14% negros e 22%  $\geq$  65 anos. Os pacientes foram excluídos quando eles apresentavam um valor basal elevado de potássio sérico  $>$  5,0 mmol/L ou de creatinina  $>$  133  $\mu$ mol/L para homens e  $>$  115  $\mu$ mol/L para mulheres. Dois estudos monoterápicos de dose fixa, placebo-controlados, de 8 a 12 semanas, em pacientes hipertensos, randomizaram 611 pacientes para a eplerenona (com variação de dose diária de 25 mg a 400 mg, em dose única ou em duas doses) e 140 indivíduos para o placebo. Pacientes tratados com 50 mg a 200 mg ao dia apresentaram reduções significativas na pressão arterial em repouso com diferenças do placebo de 6-13 mm Hg (sistólica) e 3-7 mm Hg (diastólica), efeitos confirmados com medições ambulatoriais de 24 horas.

A redução da pressão arterial tornou-se aparente em 2 semanas e o efeito máximo em 4 semanas de tratamento. Em 6 estudos, após 8 a 24 semanas de tratamento, a descontinuação da eplerenona, placebo ou controle ativo resultou em taxas de evento adverso semelhantes na semana seguinte à retirada. Em pacientes tratados com eplerenona, a pressão arterial aumentou em pacientes que não recebiam outros anti-hipertensivos, sugerindo que o efeito da eplerenona manteve-se por 8 a 24 semanas. De maneira geral, os efeitos da eplerenona não são afetados por idade, gênero ou raça, com exceção de pacientes com hipertensão e baixos níveis de renina, em que um único estudo apresentou menores reduções de pressão arterial com eplerenona em pacientes negros do que em brancos, durante o período de titulação inicial.

A adição de eplerenona ou placebo ao regime anti-hipertensivo de pacientes cuja PA não foi controlada com um ACE-I, um antagonista A-II, um CCB ou um BB resultou em reduções significativamente maiores na seSBP do manguito sentado em todos os grupos usando eplerenona e seDBP em pacientes com eplerenona nas coortes de antagonista A-II e BB; nas coortes ACE-I e CCB, a adição de eplerenona promoveu reduções na seDBP do manguito sentado que não diferiu significativamente daquela observada com ACE-I e CCB em monoterapia.

O efeito da associação de eplerenona na PAD em pacientes com hipertensão é mais modesto do que seu efeito na PAS, seja em monoterapia (Eplerenona para hipertensão (revisão) - Cochrane Database of Systematic Reviews. Link: 10.1002 / 14651858.CD008996.pub2) ou em Associação (Krum H et al. Hypertension. 2002; 40: 117-123). No entanto, é indicado para controlar hipertensão leve-moderada a resistente (Fernet M et al. Vascular Health and Risk Management. 2018; 14: 233-246.) (Jansen PM et al. J Hypertension. 2012; 31: 404- 413.)

Do número total de indivíduos em estudos clínicos de hipertensão do INSPRA, 1123 (23%) tinham 65 anos ou mais, enquanto 212 (4%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre indivíduos idosos e indivíduos mais jovens, no entanto, devido às diminuições relacionadas com a idade na depuração da creatina, o risco de hipercalcemia pode aumentar.

A eplerenona foi estudada concomitantemente com o tratamento com inibidores de ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e hidroclorotiazida. Quando administrada concomitantemente com um desses fármacos, a eplerenona geralmente produziu os efeitos anti-hipertensivos esperados.

### **Insuficiência Cardíaca Pós IM**

Em estudos com variação de dose em insuficiência cardíaca crônica (classificação II-IV da NYHA), a adição de eplerenona à terapia padrão resultou em aumentos dependentes de dose esperados em aldosterona.

A eplerenona foi estudada no EPHEBUS [Estudo de eficácia e sobrevida de eplerenona em insuficiência cardíaca pós infarto do miocárdio agudo], um estudo duplo-cego, placebo-controlado, com 6.632 indivíduos com IM agudo, disfunção ventricular esquerda (conforme medida pela FEVE  $\leq$  40%) e sinais clínicos de insuficiência cardíaca. De 3 a 14 dias (mediana de 7 dias) após um IM agudo, os pacientes receberam eplerenona ou placebo, além da terapia padrão, em uma dose inicial de 25 mg, uma vez ao dia, e titularam para a dose-alvo de 50 mg, uma vez ao dia, após quatro semanas, se o potássio sérico estivesse  $<$  5,0 mmol/L. Durante o estudo, os pacientes receberam tratamento padrão, incluindo ácido acetilsalicílico (92%), inibidores de ECA (90%), beta-bloqueadores (83%), nitratos (72%), diuréticos de alça (66%) ou inibidores da HMG-CoA redutase (60%).

No EPHEBUS, os desfechos coprimários eram de mortalidade por todas as causas e o desfecho combinado de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização CV; 14,4% dos pacientes que receberam eplerenona e 16,7% dos indivíduos que receberam o placebo morreram (todas as causas), ao passo que 26,7% dos pacientes que receberam eplerenona e 30,0% que receberam placebo atenderam ao desfecho combinado de morte ou hospitalização CV. Portanto, no EPHEBUS, a eplerenona reduziu o risco de morte por qualquer causa em 15% (RR 0,85; IC de 95%, 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ) comparada com o placebo, principalmente reduzindo a mortalidade CV. O risco combinado de morte CV ou hospitalização CV reduziu em 13% com a eplerenona (RR 0,87; IC de 95%, 0,79-0,95;  $p = 0,002$ ). As reduções de risco absoluto para os desfechos de mortalidade por todas as causas e mortalidade/hospitalização CV combinada foram de 2,3% e 3,3%, respectivamente. A eficácia clínica foi demonstrada principalmente quando o tratamento com eplerenona foi iniciado em pacientes com  $<$  75 anos de idade. Do total de pacientes no EPHEBUS, 3340 (50%) tinham 65 anos ou mais, enquanto 1326 (20%) tinham 75 anos ou mais. A classificação funcional da NYHA melhorou ou permaneceu estável para uma proporção estatisticamente significativa de pacientes tratados com eplerenona em comparação ao placebo. A incidência de hipercalemia foi de 3,4% no grupo da eplerenona, contra 2,0% no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ). A incidência de hipocalemia foi de 0,5% no grupo da eplerenona, contra 1,5% no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ).

### **Insuficiência Cardíaca de Classe II (Crônica) da NYHA**

No estudo EMPHASIS-HF (estudo do uso de eplerenona em pacientes hospitalizados com quadro leve de insuficiência cardíaca e a sobrevida), o efeito da eplerenona, quando adicionado ao tratamento padrão, foi investigado nos resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e sintomas leves (classe funcional II da NYHA).

Os pacientes foram incluídos se tivessem, no mínimo, 55 anos de idade, FEVE  $\leq$  30% ou FEVE  $\leq$  35%, além de uma duração do intervalo QRS  $>$ 130 ms e um histórico de hospitalização cardiovascular 6 meses antes da inclusão ou um nível plasmático de peptídeo 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 em homens (750 pg/mL em mulheres). A eplerenona foi iniciada em uma dose de 25 mg, uma vez ao dia, e foi aumentada após 4 semanas para 50 mg, uma vez ao dia, se o nível de potássio sérico fosse  $<$  5,0 mmol/L. De maneira alternativa, se a taxa de filtração glomerular (GFR) estimada fosse de 30-49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a eplerenona foi iniciada a uma dose de 25 mg, em dias alternados, e aumentada para 25 mg, uma vez ao dia.

No total, 2.737 pacientes foram randomizados (duplo-cego) para o tratamento com eplerenona ou placebo, incluindo terapia basal de diuréticos (85%), inibidores de ECA (78%), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (19%), beta bloqueadores (87%), medicamentos antitrombóticos (88%), agentes hipolipemiantes (63%) e glicosídeos digitálicos (27%). A FEVE média foi de  $\sim$ 26% e a duração do intervalo QRS média foi  $\sim$ 122 ms. A maioria dos pacientes (83,4%) foram hospitalizados anteriormente por razões cardiovasculares até 6 meses antes da randomização, com cerca de 50% deles devido a insuficiência cardíaca. Cerca de 20% dos pacientes tinham desfibriladores implantáveis ou submeteram-se a terapia de ressincronização cardíaca.

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

O desfecho secundário de mortalidade por todas as causas foi atendido por 171 (12,5%) pacientes no grupo da eplerenona e 213 (15,5%) pacientes no grupo do placebo (RR 0,76; IC de 95%, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Morte por causas CV foi reportada por 147 (10,8%) pacientes no grupo da eplerenona e 185 (13,5%) indivíduos no grupo do placebo (RR 0,76; IC de 95%, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Embora a eplerenona tenha reduzido significativamente a hospitalização por IC e por causas cardiovasculares (HR 0,62; IC 0,47-0,82) em pacientes  $\geq 75$  anos com IC crônica estável com fração de ejeção reduzida e sintomas de Classe II da NYHA, não houve redução significativa na mortalidade.

Durante o estudo, relatou-se hipercalemia (nível de potássio sérico  $> 5,5$  mmol/L) em 158 (11,8%) pacientes no grupo da eplerenona e 96 (7,2%) indivíduos no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ). A hipocalemia, definida como nível de potássio sérico  $< 4,0$  mmol/L, foi estatisticamente inferior com eplerenona, quando comparada ao placebo (38,9% para eplerenona comparada com 48,4% para placebo,  $p < 0,0001$ ).

### **Eletrocardiografia**

Não se observou qualquer efeito consistente de eplerenona na frequência cardíaca, na duração do intervalo QRS ou no intervalo PR ou QT, em 147 indivíduos normais avaliados quanto a mudanças eletrocardiográficas durante estudos farmacocinéticos.

### **Pacientes idosos**

Em pacientes com 75 anos ou mais, nenhuma redução na mortalidade cardiovascular foi observada com Inspra®. Não foram observadas diferenças na incidência geral de eventos adversos entre pacientes idosos e jovens. No entanto, devido ao declínio da função renal associado à idade, existe um risco aumentado de hipercalemia em pacientes idosos, e a incidência de hipercalemia documentada em laboratório aumentou em pacientes com 65 anos ou mais. Recomenda-se o monitoramento periódico do potássio sérico.

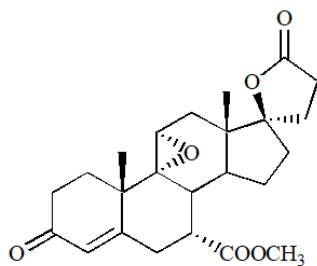
### **Referências**

1. Fernet, Mireille et al. "Antihypertensive effect of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone: a pooled analysis of patient-level data from comparative trials using regulatory-approved doses." *Vascular health and risk management*. vol.14 233-246. September, 2018. doi:10.2147/VHRM.S170141.
2. Pitt, Bertram et al. "Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction." *Massachusetts Medical Society. N Engl J Med* vol. 348:1309-21 n°14. April, 2003.
3. Zannad, Faiez et al. "Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms." *Massachusetts Medical Society. N Engl J Med*. vol. 364:11-21 n°1. January, 2011.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

A descrição química da eplerenona é Pregn-4-eno-7,21-ácidodicarboxílico, 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-,  $\gamma$ -lactona, metil éster, (7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-. Sua fórmula empírica é C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> e tem peso molecular de 414,50. Apresentamos a fórmula estrutural da eplerenona abaixo:



eplerenona

### Mecanismo de ação da eplerenona

A eplerenona tem seletividade relativa quanto à ligação a receptores mineralocorticoides humanos recombinantes em comparação à ligação aos receptores de glicocorticoides, de progesterona e andrógenos humanos recombinantes. A eplerenona evita a ligação da aldosterona, um hormônio-chave no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), relacionada à regulação da pressão arterial e na patofisiologia da doença cardiovascular.

A eplerenona demonstrou produzir aumentos contínuos da renina plasmática e da aldosterona sérica, consistente com a inibição do feedback regulatório negativo da aldosterona na secreção de renina. O aumento resultante da atividade da renina plasmática e os níveis circulantes de aldosterona não superaram os efeitos da eplerenona.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Absorção e Distribuição

A biodisponibilidade absoluta da eplerenona é de 69% após a administração de um comprimido oral de 100 mg. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas após cerca de 1,5 a 2 horas. Tanto os níveis plasmáticos de pico ( $C_{máx}$ ) e a área sob a curva (AUC) são proporcionais para doses de 10 mg a 100 mg e são menos proporcionais para doses acima de 100 mg. Alcança-se o estado de equilíbrio em 2 dias. A absorção não é afetada por alimentos.

A ligação às proteínas plasmáticas da eplerenona é de cerca de 50% e está ligada principalmente às alfa 1 glicoproteínas ácidas. Estima-se que o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio seja de 42-90 L. A eplerenona não se liga preferencialmente a glóbulos vermelhos.

#### Metabolismo e excreção

O metabolismo da eplerenona é mediado primariamente por CYP3A4. Nenhum metabólito ativo de eplerenona foi identificado no plasma humano.

Menos de 5% de uma dose de eplerenona é recuperada inalterada na urina e fezes. Após uma dose única oral de medicamento radiomarcado, cerca de 32% da dose foi excretada nas fezes e cerca de 67% foi excretada na urina. A meia-vida de eliminação da eplerenona é de, aproximadamente, 3 a 6 horas. A depuração plasmática aparente é de, aproximadamente, 10 L/hr.

### Populações especiais

#### Idade, sexo e raça

A farmacocinética da eplerenona em uma dose de 100 mg, uma vez ao dia, foi investigada em idosos ( $\geq 65$  anos), em homens e mulheres e em negros. A farmacocinética da eplerenona não diferiu de maneira significativa entre homens e mulheres. Em estado de equilíbrio, indivíduos idosos apresentaram aumento em  $C_{máx}$  (22%) e AUC (45%) em comparação com indivíduos mais jovens (18 a 45 anos). Em estado de equilíbrio, o  $C_{máx}$  foi 19% inferior e a AUC foi 26% inferior em negros (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

#### Insuficiência renal

A farmacocinética da eplerenona foi avaliada em pacientes com graus variados de insuficiência renal e em pacientes submetidos à hemodiálise. Comparados com indivíduos do controle, a AUC e  $C_{máx}$  em estado de

equilíbrio aumentaram 38% e 24%, respectivamente, em pacientes com insuficiência renal grave e reduziram em 26% e 3%, respectivamente, em pacientes submetidos à hemodiálise. Não se observou qualquer correlação entre a depuração plasmática da eplerenona e a depuração da creatinina. A eplerenona não é removida por hemodiálise (vide item 10. Superdose).

#### **Insuficiência hepática**

A farmacocinética da eplerenona 400 mg foi investigada em pacientes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh) e comparada com indivíduos normais. A  $C_{máx}$  e a AUC em estado de equilíbrio da eplerenona aumentaram em 3,6% e 42%, respectivamente (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Uma vez que o uso da eplerenona não foi investigado em pacientes com insuficiência hepática grave, a eplerenona é contraindicada neste grupo de pacientes (vide item 4. Contraindicações).

#### **Insuficiência cardíaca**

A farmacocinética da eplerenona 50 mg foi avaliada em pacientes com insuficiência cardíaca (classificação II-IV da NYHA). Comparados com indivíduos saudáveis combinados de acordo com a idade, peso e sexo, a AUC e a  $C_{máx}$  em estado de equilíbrio em pacientes com insuficiência cardíaca foram 38% e 30% maiores, respectivamente. Consistente com estes resultados, uma análise farmacocinética da população de eplerenona, baseada em um subconjunto de pacientes do EPHEBUS, indicou que a depuração aparente de eplerenona em pacientes com insuficiência cardíaca foi semelhante àquela em indivíduos idosos saudáveis.

#### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

##### **Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade**

Estudos pré-clínicos de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva não revelaram riscos especiais para humanos.

Em estudos de toxicidade com dose repetida, observou-se atrofia da próstata em ratos e cachorros em níveis de exposição várias vezes acima dos níveis de exposição clínica. As mudanças prostáticas não foram associadas a consequências funcionais adversas. A relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

Estudos em ratos e coelhos não apresentaram efeitos teratogênicos, embora tenham sido observadas redução do peso corporal em coelhos maternos e aumento da reabsorção fetal e perda pós-implantação em coelhos na dose mais alta administrada.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Inspira<sup>®</sup> é contraindicado em todos os pacientes com as seguintes condições:

- hipersensibilidade à eplerenona ou a qualquer componente deste medicamento;
- hipercalemia clinicamente significativa ou com condições associadas à hipercalemia;
- nível de potássio sérico > 5,0 mmol/L (mEq/L) no início do tratamento;
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 mL/min) na insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio [Eplerenona Pós-infarto agudo do miocárdio Estudo de eficácia e sobrevida da insuficiência cardíaca (EPHEBUS)] e na Classe II da NYHA (crônica) insuficiência cardíaca [Eplerenona em Hospitalização de Pacientes Leve e Estudo de Sobrevivência em Insuficiência Cardíaca (EMPHASIS-HF)];
- insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh);
- uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio ou inibidores potentes de CYP450 3A4, como cetoconazol, itraconazol e ritonavir (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Inspira<sup>®</sup> é também contraindicado em pacientes tratados para hipertensão com as seguintes condições:

- diabetes tipo 2 com microalbuminúria;
- creatinina sérica > 2,0 mg/dL (ou > 177 µmol/L) em homens, ou >1,8 mg/dL (ou >159 µmol/L) em mulheres;
- uso concomitante com suplementos de potássio.
- insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina <50 mL/min)

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Hipercalemia

A eplerenona está associada ao aumento do risco de hipercalemia. O risco pode ser minimizado pela seleção de paciente, ao evitar certos tratamentos concomitantes e monitoramento. Em geral, não se deve administrar eplerenona em pacientes que recebem suplementos de potássio (vide item 4. Contraindicações). Os níveis de potássio devem ser monitorados regularmente em pacientes com função renal comprometida, inclusive aqueles com microalbuminúria diabética (vide abaixo). A redução da dose de eplerenona demonstrou redução dos níveis de potássio sérico (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

O risco de hipercalemia pode aumentar quando se utiliza eplerenona em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) e/ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA).

### Função Hepática Comprometida

Devido a um aumento da exposição sistêmica à eplerenona em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, recomenda-se o monitoramento frequente e regular do potássio sérico nestes pacientes, especialmente em idosos. O uso de eplerenona em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi avaliado e, portanto, é contraindicado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 4. Contraindicações).

### Função Renal Comprometida

Inspra® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal grave (eTFG <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), porque o risco de hipercalemia aumenta com a diminuição da função renal. A eplerenona não pode ser removida por hemodiálise. Vide sub-item “Hipercalemia” acima e também o item 4. Contraindicações.

### Idosos

Devido ao declínio da função renal associado à idade, há maior risco de hipercalemia em pacientes idosos. Recomenda-se o monitoramento periódico do potássio sérico.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Inspra® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos e Inspra® não é recomendado nesta população de pacientes.

### Indutores de CYP3A4

Não se recomenda a coadministração de eplerenona com indutores potentes de CYP3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas).

### Informações aos Pacientes

Os pacientes que recebem eplerenona devem ser informados para não usar suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou medicamentos contraindicados sem antes consultar um profissional de saúde.

### Fertilidade, gravidez e lactação

#### Fertilidade/gravidez

A eplerenona não foi estudada em gestantes. Estudos em animais não indicaram efeitos adversos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos). Deve-se prescrever eplerenona para gestantes com cautela.

#### Lactação

Não se sabe se a eplerenona é excretada no leite materno após administração oral. Contudo, dados pré-clínicos demonstram a presença da eplerenona e/ou metabólitos no leite materno de ratos e que filhotes de ratos expostos por esta via se desenvolveram normalmente. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno e dado



o potencial desconhecido de efeitos adversos em lactentes, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou pela descontinuação do medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

**Inspra® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas**

Tontura e síncope foram relatadas por em alguns pacientes. Recomenda-se cautela ao dirigir ou operar máquinas até que se determine a resposta ao tratamento inicial.

**Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento.**

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Diuréticos poupadores de potássio**

A eplerenona não deve ser administrada a pacientes recebendo outros diuréticos poupadores de potássio (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções - Hipercalemia).

### **Inibidores de ECA, BRAs**

O risco de hipercalemia pode aumentar quando a eplerenona é utilizada em combinação com um inibidor de ECA e/ou um BRA. Recomenda-se monitoramento cuidadoso do potássio sérico e da função renal, especialmente em pacientes em risco de função renal comprometida, p. ex., idosos.

### **digoxina**

Não se observou qualquer interação medicamentosa farmacocinética clinicamente significativa com digoxina. Embora se tenha observado um aumento de 16% na AUC<sub>0-24</sub> com 200 mcg de digoxina e 100 mg de eplerenona, uma vez ao dia, em um estudo farmacocinético com voluntários saudáveis, este aumento não foi associado a evidência clínica de toxicidade de digoxina.

### **varfarina**

Não se observou qualquer interação medicamentosa farmacodinâmica com varfarina.

### **Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs):**

Estudos de interação medicamentosa de eplerenona com AINEs não foram conduzidos. Os AINEs administrados com anti-hipertensivos poupadores de potássio demonstraram resultar em hipercalemia em pacientes com comprometimento da função renal.

### **lítio**

Estudos de interação medicamentosa de eplerenona com lítio não foram conduzidos. Toxicidade ao lítio foi reportada em pacientes recebendo lítio em combinação com diuréticos e inibidores da ECA.

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

### **Substratos de CYP3A4**

Os resultados de estudos farmacocinéticos com substratos-sonda de CYP3A4, ou seja, midazolam e cisaprida, não apresentaram interações farmacocinéticas significativas quando coadministrados com eplerenona.

### **Inibidores de CYP3A4**

**Inibidores potentes de CYP3A4:** interações farmacocinéticas significativas podem ocorrer quando eplerenona é coadministrada com medicamentos que inibem a enzima CYP3A4. Um inibidor potente de CYP3A4 (cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia) levou a um aumento de 441% na AUC da eplerenona (vide item 4. Contraindicações). O uso concomitante de eplerenona com inibidores potentes de CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol e ritonavir é contraindicado (vide item 4. Contraindicações).

**Inibidores leves a moderados de CYP3A4:** A coadministração com eritromicina, saquinavir, verapamil ou fluconazol levou a interações farmacocinéticas significativas com aumentos na ordem de classificação na AUC que variaram de 98% a 187%. A dose de eplerenona não deve, portanto, exceder 25 mg diários quando coadministrada com inibidores leves a moderados de CYP3A4 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Indutores de CYP3A4:** A coadministração de erva de São João (um indutor potente de CYP3A4) com eplerenona levou a uma redução de 30% na AUC da eplerenona. Pode haver uma redução mais acentuada da AUC da eplerenona com indutores mais potentes de CYP3A4 e, portanto, não se recomenda o uso concomitante de indutores potentes de CYP3A4 com a eplerenona (vide item 5. Advertências e Precauções).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Inspra<sup>®</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido amarelo, em formato de losango, com gravação. As concentrações são diferenciadas por marcas de identificação da seguinte maneira:

Inspra<sup>®</sup> comprimido de 25 mg: Em um dos lados do comprimido marcado com “Pfizer” estilizado e do outro lado marcado com “NSR” acima do número “25”.

Inspra<sup>®</sup> comprimido de 50 mg: Em um dos lados do comprimido marcado com “Pfizer” estilizado e do outro lado marcado com “NSR” acima do número “50”.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para o ajuste individual de dose, as concentrações de 25 mg e 50 mg estão disponíveis. O regime máximo de dose é de 50 mg ao dia para insuficiência cardíaca e 100 mg ao dia para hipertensão.

### Hipertensão

Inspra<sup>®</sup> pode ser usado de forma isolada ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. A dose inicial recomendada de Inspra<sup>®</sup> é de 50 mg administrada uma vez ao dia. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada com 50 mg uma vez ao dia, a dose de Inspra<sup>®</sup> pode ser aumentada para 50 mg duas vezes ao dia. Doses mais altas de Inspra<sup>®</sup> não são recomendadas porque não têm um efeito maior na pressão arterial e estão associadas a um risco aumentado de reações adversas, incluindo hipercalemia.

### Insuficiência Cardíaca Pós IM

A dose de manutenção recomendada de Inspra<sup>®</sup> é 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg uma vez ao dia e titulado em uma etapa para a dose-alvo de 50 mg uma vez ao dia, preferencialmente em 4 semanas, levando em consideração o nível de potássio sérico (consulte a Tabela 1). Após o início, a dose deve ser ajustada com base no nível de potássio sérico, conforme a Tabela 1.

### Insuficiência Cardíaca de Classe II (crônica) da NYHA:

Para pacientes com insuficiência cardíaca crônica classe II da NYHA e eTFG  $\geq$  50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez ao dia, e titulada para a dose-alvo de 50 mg uma

vez ao dia, preferencialmente dentro de 4 semanas, considerando-se o nível de potássio sérico (consulte a Tabela 1 e item 5. Advertências e Precauções).

#### Níveis de potássio sérico:

O potássio sérico deve ser medido antes de iniciar o tratamento com Inspra®, na primeira semana e um mês após o início do tratamento ou ajuste da dose. O potássio sérico deve ser avaliado periodicamente depois disso, e a dose de Inspra® ajustada com base no nível de potássio sérico (ver Tabela 1 abaixo):

**Tabela 1. Ajuste de dose com base nos níveis de potássio sérico**

Potássio sérico (mmol/L ou mEq/L)	Ação	Ajuste de dose
<5,0	Aumentar	25 mg em dias alternados para 25 mg uma vez ao dia 25 mg uma vez ao dia para 50 mg uma vez ao dia
5,0-5,4	Manter	Nenhum ajuste de dose
5,5-5,9	Reduzir	50 mg uma vez ao dia para 25 mg uma vez ao dia 25 mg uma vez ao dia para 25 mg dias alternativos 25 mg em dias alternados até a suspensão
≥6,0	Suspender	N/A

Após a suspensão de Inspra® devido ao potássio sérico  $\geq 6,0$  mmol/L (ou  $\geq 6,0$  mEq/L), Inspra® pode ser reiniciado na dose de 25 mg em dias alternados, quando os níveis de potássio sérico estiverem abaixo de 5,0 mmol/L (ou 5,0 mEq/L).

#### Considerações Gerais

**Alimentos:** Inspra® pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Medicamentos CYP3A4 concomitantes:** os pacientes que estiverem recebendo inibidores leves a moderados de CYP3A4, tais como eritromicina, saquinavir, verapamil e fluconazol, devem receber a dose de 25 mg uma vez ao dia (vide item 6. Interações Medicamentosas).

#### Populações especiais e considerações especiais para dosagem

##### Uso em Insuficiência Hepática

**Insuficiência hepática leve a moderada:** não é necessário um ajuste de dose inicial (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções).

##### Uso em Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste de dose inicial em pacientes com insuficiência renal leve. As taxas de hipercalemia aumentam com o declínio da função renal. Recomenda-se o monitoramento periódico de potássio sérico com ajuste de dose, de acordo com a Tabela 1 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Pacientes com Insuficiência Cardíaca Classe II (crônica) da NYHA e insuficiência renal moderada (CrCl 30-60 mL/min) devem iniciar o tratamento com uma dose de 25 mg em dias alternados, titulada para a dose alvo de 25 mg uma vez ao dia, de preferência em 4 semanas, apenas se os níveis de potássio sérico permanecerem <5,0 mmol/L (ver Tabela 1). Recomenda-se a monitoração periódica do potássio sérico (ver item 5. Advertências e Precauções).

Em pacientes com insuficiência cardíaca pós IM, não há experiência em pacientes com CrCl < 50 mL/min. O uso de Inspra® nesses pacientes deve ser feito com cautela. As doses acima de 25 mg ao dia não foram estudadas em pacientes com CrCl < 50 mL/min.

O uso em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl < 30 mL/min) é contraindicado (vide item 4. Contraindicações). Inspra® não é dialisável.

Para pacientes hipertensos com insuficiência renal moderada a grave ou com diabetes Tipo 2 com microalbuminúria, vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções.

### Uso em Idosos

Não é necessário um ajuste de dose inicial em pacientes idosos (vide item 5. Advertências e Precauções). Em pacientes com 75 anos ou mais, nenhuma redução na mortalidade cardiovascular foi observada com Inspra®. Não foram observadas diferenças na incidência geral de eventos adversos entre pacientes idosos e jovens. No entanto, devido ao declínio da função renal associado à idade, existe um risco aumentado de hipercalemia em pacientes idosos, e a incidência de hipercalemia documentada em laboratório aumentou em pacientes com 65 anos ou mais. Recomenda-se o monitoramento periódico do potássio sérico.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Hipertensão

Os eventos adversos a seguir são aqueles com suspeita de relação com o tratamento e são originados dos braços de monoterapia de quatro estudos placebo-controlados em indivíduos com hipertensão que receberam de 25 mg a 400 mg de eplerenona. Os eventos com incidência superior a 1% e superior ao placebo são apresentados abaixo.

Nota: os eventos adversos muito generalizados ou muito comuns à população tratada estão excluídos.

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥1/100 a <1/10
Infecções e Infestações	sintomas similares a gripe
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	hipercalemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Distúrbios do Sistema Nervoso	tontura
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	tosse
Distúrbios Gastrointestinais	dor abdominal, diarreia
Distúrbios Hepatobiliares	aumento da gamaglutamiltransferase, aumento de alanina-aminotransferase
Distúrbios Renais e Urinários	albuminúria
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração	fadiga

### Insuficiência Cardíaca Pós IM e Insuficiência Cardíaca de Classe II (Crônica) da NYHA

Em dois estudos (EPHESUS e EMPHASIS-HF), a incidência geral de eventos adversos e a taxa de descontinuação devido a eventos adversos relatados com eplerenona foram semelhantes às do placebo.

O evento adverso mais frequente relatado nos estudos EPHESUS e EMPHASIS-HF foi hipercalemia, com uma taxa de incidência de 3,4% e 8,7% para eplerenona, respectivamente.

Os eventos adversos relatados abaixo têm relação suspeita com o tratamento. Os eventos adversos são listados por sistema corporal e frequência absoluta.

### Tabela de reações adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e Infestações	infecção	faringite	
Distúrbios do Sistema Linfático e Circulatório		eosinofilia	
Distúrbios Endócrinos		hipotireoidismo	
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	hipercalemia, desidratação	hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia	

**Tabela de reações adversas**

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios Psiquiátricos		Insônia	
Distúrbios do Sistema Nervoso	síncope, tontura	cefaleia, hipoestesia	
Distúrbios Cardíacos	infarto do miocárdio	disfunção ventricular esquerda, fibrilação atrial	
Distúrbios Vasculares	hipotensão	hipotensão ortostática	
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	tosse		
Distúrbios Gastrointestinais	diarreia, náusea, constipação	flatulência, vômitos	
Distúrbios Hepatobiliares		colecistite	
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	prurido	hiperhidrose	angioedema,* erupção cutânea*
Distúrbios Musculoesqueléticos, do Tecido Conjuntivo e Ósseos	espasmos musculares, dor musculoesquelética	dorsalgia	
Distúrbios Renais e Urinários	insuficiência renal		
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração		astenia, mal-estar	
Investigações	aumento da ureia no sangue	aumento de creatinina no sangue, redução do receptor do fator de crescimento epidérmico, aumento de glicose no sangue	

\*Reação adversa identificada pós-comercialização.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora pesquisas tenham indicado segurança e eficácia aceitáveis, eventos adversos imprevistos e desconhecidos podem ocorrer mesmo se o produto for indicado e utilizado corretamente. Nesse caso, notifique os eventos adversos por meio do Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não houve relatos de casos de eventos adversos associados à superdosagem de eplerenona em humanos. A manifestação mais provável de superdosagem humana seria hipotensão e/ou hipercalemia e, assim, os pacientes devem ser tratados de forma sintomática e com medidas de suporte, conforme necessário. A eplerenona não pode ser removida por hemodiálise. A eplerenona demonstrou ligação significativa com o carvão vegetal.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.1535.0010

Farmacêutica Responsável: Laura Trindade Amorim - CRF-SP nº 83.163

#### **Registrado e Importado por:**

Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Av. Nações Unidas nº 12901, Edifício CENU, Torre Norte, 10º andar – Brooklin Paulista

CEP 04578-910 – São Paulo – SP

CNPJ: 36.674.526/0001-02

#### **Fabricado por:**

Pfizer Pharmaceuticals LLC

Vega Baja – Porto Rico

#### **Embalado por:**

Fareva Amboise

Pocé-sur-Cisse – França

Upjohn, uma empresa do grupo Viatris.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/05/2023.**

INSCOR\_04



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2022		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/07/2019	0781922/19-6	11306 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo	21/03/2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos</li> </ul>	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 10 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 20 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 30 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 50 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 10 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 20 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 30 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 50
		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12			10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>CONTRAINDICAÇÕES</li> <li>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 30 50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 30