

Terapia anti-aldosteronica e rimodellamento ventricolare

Focus on canrenone

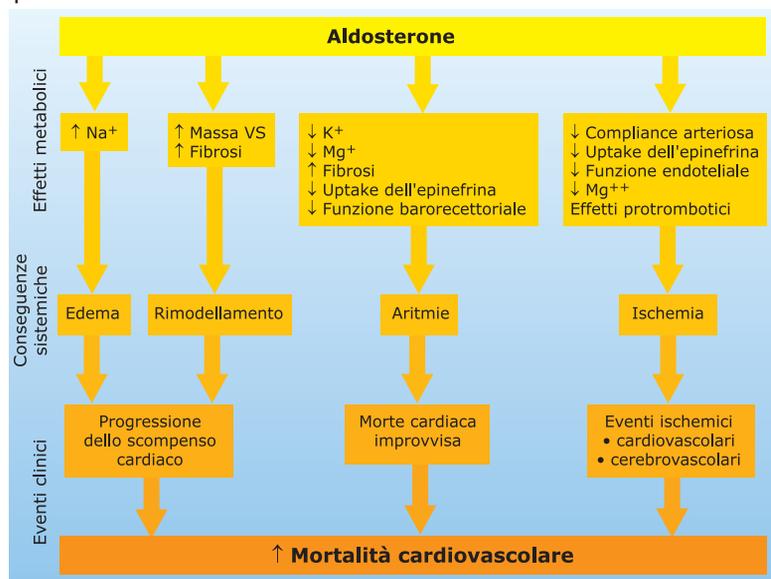
L'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) provoca numerosi effetti negativi sull'apparato cardio-vascolare. L'angiotensina II riveste un ruolo preponderante in questi processi¹, sia direttamente sia mediante il rilascio di aldosterone². Nel lungo periodo, anche questo neuro-ormone influenza negativamente svariate patologie cardiache, in particolare l'insufficienza cardiaca (CHF), aumentando significativamente i tassi di mortalità e morbilità cardio- e cerebrovascolare (figura 1).

L'evoluzione verso l'insufficienza cardiaca, cui si associa un imponente riarrangiamento emodinamico, è preceduta da un processo di rimodellamento ventricolare, cioè da una modificazione del normale profilo della "silhouette" ventricolare sinistra. Questo processo può essere efficacemente contrastato e/o rallentato dall'impiego precoce degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone³.

Rimodellamento ventricolare e aldosterone

Per rimodellamento ventricolare si intende un processo di "adattamento" del ventricolo sinistro alla nuova situazione emodinamica che si instaura dopo un evento patologico che ha colpito questa camera cardiaca, in particolare dopo un infarto miocardico acuto (IMA)⁴. Tale "adattamento" non è però esclusivo dell'infarto, dal momento che può intervenire anche per effetto di tutte quelle condizioni che determinano una modificazione dell'equilibrio emodinamico che regola i rapporti tra ventricolo sinistro e circolazione periferica: per esempio nell'ipertensione arteriosa (IA) di lunga durata, in molte alterazioni valvolari, in alcune cardiopatie congenite (rimodellamento patologico) e perfino in conseguenza del normale accrescimento corporeo (rimodellamento fisiologico).

Figura 1. Alterazioni metaboliche ed emodinamiche conseguenti ad iperaldosteronismo.



Cacciapuoti F. Antialdosterone therapy and ventricular remodelling. Focus on canrenone. Trends Med 2008; 8(3):161-164.

✉ **Federico Cacciapuoti**
Cattedra di Medicina Interna
II° Facoltà di Medicina e Chirurgia
Piazza L. Miraglia, 2
Tel. 081/5665022
80138-Napoli

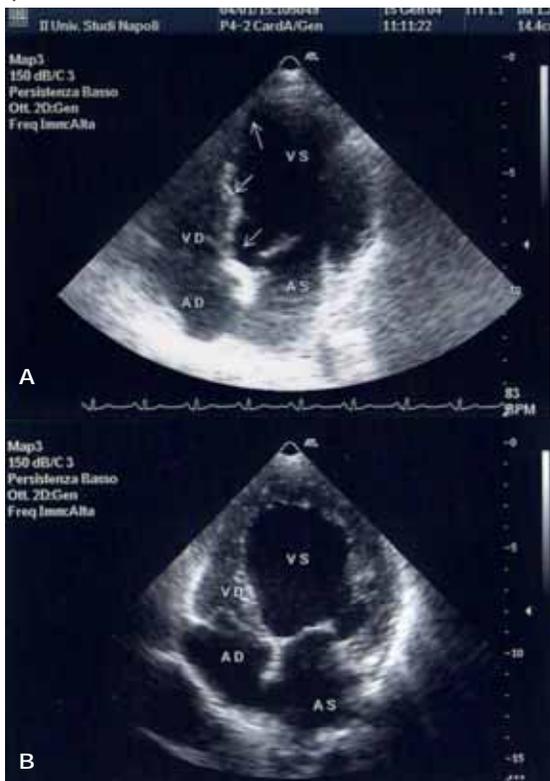
Al di là delle differenze patogenetiche va precisato che, mentre il rimodellamento ventricolare che si realizza nell'ipertensione arteriosa è di tipo "armonico", interessa cioè in modo uniforme la cavità ventricolare e si stabilisce lentamente⁵, quello post-necrotico è tipicamente "segmentario" ed ha esordio precoce (già dalle prime ore del post-IMA)⁶. In figura 2 vi è l'immagine ecografica del rimodellamento ventricolare dopo IMA (pannello A) e dopo ipertensione arteriosa di lunga durata (pannello B).

La sequenza degli eventi che portano alle modificazioni morfologico-emodinamiche della camera ventricolare per effetto di un IMA inizia con la necrosi dei miociti dell'area parietale colpita. Contemporaneamente o subito dopo queste modificazioni "fisiche" intervengono eventi "proliferativi", che mirano alla cicatrizzazione del tratto infartuato. La proliferazione è indotta da alcuni metaboliti endogeni prodotti in eccesso dopo insulto ischemico quali, l'angiotensina II, alcune catecolamine, l'endotelina e l'aldosterone^{7,8} che, oltre ai ben noti effetti renali, stimola la trascrizione di RNA

messaggero favorendo la crescita dei fibroblasti cardiaci. L'aldosterone agisce sia come stimolatore della crescita di fibroblasti, favorendo la fibrosi miocardica, sia come induttore di processi apoptotici, contribuendo quindi al rimodellamento attraverso vie distinte.

Processi in parte sovrapponibili si osservano nel rimodellamento in corso di ipertensione arteriosa, dove l'aumento cronico delle resistenze periferiche favorisce un aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco, che determina una risposta di tipo ipertrofico (Ipertrofia Ventricolare Sinistra -LVH-). Essendo letta anch'essa come un "insulto", vengono lentamente attivati meccanismi compensatori meno rapidi di quelli osservati in corso di IMA ma altrettanto deleteri nel lungo periodo, con incremento dei livelli plasmatici di angiotensina II, endotelina ed aldosterone e conseguente crescita patologica dei miociti⁹. In particolare, l'aldosterone, in eccesso per la stimolazione dell'apparato iuxta-glomerulare, provoca la ritenzione di ioni Na⁺ ed acqua (ulteriormente responsabile dell'incremento dei valori pressori), compromette la funzionalità endoteliale (per ipercreazione di endotelina) e stimola l'espressione di geni fetali (c-fps, c-myc e c-jun) che codificano per l'attivazione di alcuni fattori di crescita, con conseguente fibrosi miocardica ed aumentata sintesi di collagene¹⁰. *Gli effetti clinici di questi meccanismi di compenso sono numerosi ed infausti: l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'iperproliferazione connettivale facilitano l'insorgenza di aritmie ventricolari, di scompenso cardiaco diastolico (per deficit della compliance ventricolare), fino alla morte cardiaca improvvisa¹¹.*

Figura 2. Diverse espressioni del rimodellamento ventricolare: in (A) rimodellamento segmentario post-necrotico; in (B) rimodellamento in corso di ipertensione arteriosa.



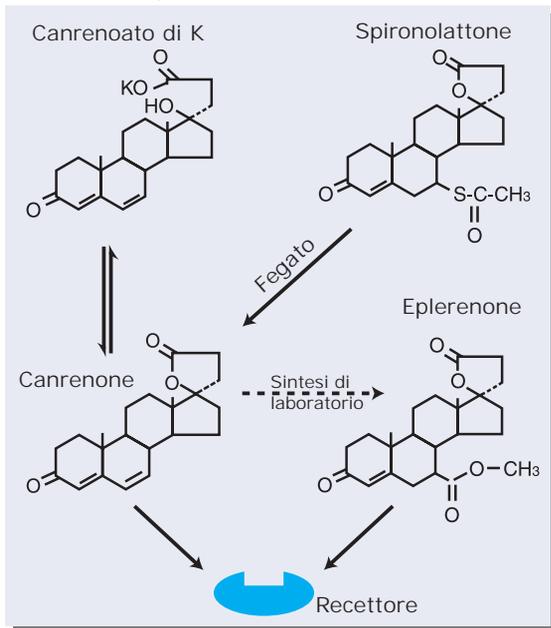
Terapia anti-aldosteronica

Numerose indagini cliniche e sperimentali hanno dimostrato che la produzione di aldosterone nel muscolo cardiaco e la sua concentrazione plasmatica aumentano significativamente sia dopo IMA che nell'ipertensione cronica^{12,13}. Allo stesso modo, studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che l'aggiunta di inibitori del recettore dell'aldosterone alla terapia in atto riduce la mortalità cardiovascolare sia negli ipertesi sia nei pazienti con precedente IMA^{14,15}.

In figura 3 sono illustrati gli antialdosteronici attualmente in uso.

Lo spironolattone è solo parzialmente assorbito. Esso è un inibitore "rapido" del recettore aldosteronico a causa della sua breve emivita (1.5 h). *Il canrenone costituisce il metabolita attivo dello spi-*

Figura 3. Le molecole in grado di legare il recettore per l'aldosterone sono il canrenone, la forma attiva dello spironolattone, e l'eplerenone molecola sintetizzata a partire dal canrenone.



ronolattone, ha una lunga emivita (~ 16 h) ed esercita minori effetti ormonali extravascolari rispetto alla molecola parentale. Alle concentrazioni terapeutiche il canrenone è in equilibrio con la forma ionica (canrenoato di potassio).

Studi clinici

Il primo studio atto a dimostrare che l'inibizione dell'aldosterone con spironolattone, in aggiunta alla terapia standard, riduceva significativamente la morbilità e la mortalità dei pazienti con CHF è stato il RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study)¹⁶. Più recentemente, Hayashi e coll. hanno dimostrato che lo spironolattone combinato con un ACE-inibitore previene il rimodellamento ventricolare post-infartuale¹⁷.

Lo studio EPHEsus (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) eseguito su oltre 6.500 pazienti con disfunzione sistolica post-infartuale e segni clinici di scompenso cardiaco, ha evidenziato che la somministrazione di eplerenone, in aggiunta alla terapia standard, è in grado di ridurre del 17% la mortalità per cause cardiovascolari, del 25% i ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e del 21% i casi di morte cardiaca improvvisa¹⁸.

Molto recentemente, Di Pasquale e collaboratori hanno evidenziato che il canrenoato di potassio

(aggiunto a captopril) svolge effetti benefici sui principali parametri sistolo-diastolici del ventricolo sinistro e riduce significativamente il rimodellamento post-infartuale del ventricolo sinistro¹⁹. Anche la proliferazione fibrotica miocardica indotta dall'IA, è stata sperimentalmente ridotta dalla somministrazione preventiva di antagonisti dell'aldosterone: in particolare, gli effetti anti-rimodellamento di tali sostanze sono risultati più evidenti di quelli espletati da altri farmaci anti-ipertensivi comunemente usati, quali la metil-dopa, l'idroclorotiazide o l'idralazina^{20,21}. Un altro trial ha dimostrato che l'eplerenone riduce i livelli tensivi sistolo-diastolici nella stessa misura dell'amlopidina. A differenza di questa però, esso è anche in grado di contrastare l'eventuale microalbuminuria complicante l'IA²². E' stato inoltre osservato che la fibrosi miocardica sperimentalmente indotta dall'isoprenalina è limitata dalla somministrazione di canrenoato di potassio²³.

Risultati interessanti sono attesi dallo studio *Anti-Remodelling Effect of Aldosterone Receptors Blockade with Canrenone IN Mild Chronic Heart Failure (AREA IN CHF)* nel quale 467 pazienti sono stati monitorati con valutazioni ecocardiografiche seriali volte a verificare se ed in che misura, l'aggiunta di canrenone (fino a 50 mg/die) al trattamento ottimale è in grado di rallentare la progressione verso l'insufficienza cardiaca dei pazienti con LVH o il peggioramento del CHF²⁴. I dati preliminari hanno evidenziato che, a fronte di una riduzione del volume telediastolico (18%) in entrambi i gruppi di trattamento, l'aggiunta di canrenone ha dimezzato la mortalità cardiovascolare (2,8% vs 4,9%) anche se la riduzione del numero di decessi non è risultata significativa ed ha ridotto di quasi il 50% l'end-point combinato mortalità cardiaca più ospedalizzazioni per cause cardiache (p=0.02)²⁵.

Conclusioni

Numerose evidenze sperimentali e cliniche depongono a favore dell'impiego degli anti-aldosteronici nella limitazione del rimodellamento ventricolare provocato sia da IMA sia da ipertensione arteriosa. Le evidenze riportate dimostrano che, in presenza di una di queste due condizioni, la somministrazione di un antagonista recettoriale dell'aldosterone dovrebbe essere iniziata precocemente, anche a basse dosi, in modo da contrastare l'attivazione dei fattori di crescita responsabili della fibrosi miocardica e dei conseguenti eventi clinici, quali il CHF, le aritmie maligne e la morte cardiaca improvvisa. **TiM**

Bibliografia

1. **Gravas I, Gravas H.** Angiotensin II as a cardiovascular risk factor. *J Hum Hypertens* 2002; 16:S2-S6.
2. **Peach MJ.** Renin-Angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol. Rev.* 1977; 57:313-370.
3. **Chan AKY, Sanderson JE, Wang T, et al.** Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to Angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *JACC* 2007; 50:591-596.
4. **Sutton MGJ.** Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2981-2996.
5. **Kenchalach S, Pfeffer MA.** Cardiac remodeling in systemic hypertension. *Med. Clin. N. Am.* 2004; 88:115-130.
6. **Hutchins GM, Bulkley BH.** Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41:1127-1132.
7. **Sadoshima JL, Qiu Z, Morgan JP, et al.** Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G-protein coupled receptors activate tyrosine kinase, and 90-Kd S6 kinase in cardiac myocytes: the critical role of Ca⁺⁺ dependent signaling. *Circ Res* 1995; 76:1-15.
8. **Shubeita HE, Mc Donough PM, Harris AN, et al.** Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes: a paracrine mechanism for myocardial hypertrophy. *J Biol Chem* 1990; 265:20555-20562.
9. **Weber KT, Brilla CG.** Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849-1865.
10. **Weber KT.** Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1689-1697.
11. **Brilla CG.** Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Pole of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991; 69:107-115.
12. **Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al.** Activation of cardiac Aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99:2694-2701.
13. **Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, et al.** Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J.* 1998;135:58-66.
14. **Chan AK, Sanderson JE, Wang T, et al.** Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:591-596.
15. **Boccanelli A, Battagliese A.** Effects of aldosterone receptor blocker therapy on cardiac remodeling. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl 34):S57-S63.
16. **RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study).** Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78:902-907.
17. **Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al.** Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist Spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2559-2565.
18. **Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al.** Eplerenone, a selective Aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1399-1321.
19. **Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al.** Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am. Heart J* 2005; 150:919-929.
20. **Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM.** Cardiac hypertrophy and anti-hypertensive therapy. *Cardiovasc Res* 1977; 11:427-433.
21. **Grimm D, Kromer EP, Cocker W, et al.** Regulation of extracellular matrix proteins in pressure-overload cardiac hypertrophy: effects of angiotensin converting inhibition. *J Hypertension* 1998; 16:1345-1355.
22. **While WB, Duprez D, Hilaire RS, et al.** Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021-1026.
23. **Bos R, Mougenot N, Mediani O, et al.** Potassium canrenoate, an Aldosterone receptor antagonist, reduces isoprenaline-induced cardiac fibrosis in the rat. *J Pharm Exp Ther* 2004; 309:1160-1166.
24. **Boccanelli A, Cacciatore G, Mureddu GF, et al.** Baseline characteristics of patients recruited in the AREA IN-CHF study (Antiremodelling Effect of Aldosterone Receptors Blockade with Canrenone in Mild Chronic Heart Failure). *J Cardiovasc Med* 2007; 8:683-691.
25. **Cleland JGF, Coletta AP, Abdellah AT, et al.** Clinical trials update from Heart Rhythm 2007 and Heart Failure 2007: CARISMA, PREPARE, DAVID II, SAVE-PACE, PROTECT and AREA-IN-CHF. *Eur J Heart Failure* 2007; 9:850-853.

canrenone
C 0 3 D A 0 3

LUVION® 50 mg

compresse

classe A



antialdosteronico

 **THERABEL**
GiEnne Pharma

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - LUVION® 50 mg Compresse - LUVION® 100 mg Capsule rigide - LUVION® 200mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** - LUVION® 50 mg Compresse - Una compressa contiene: Principio attivo: canrenone mg 50. LUVION® 100 mg Capsule rigide - Una capsula contiene: Principio attivo: canrenone mg 100. LUVION® 200mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso - Un flacone contiene: Principio attivo: canrenone di potassio mg 200. Per gli eccipienti, vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** - Compresse. Capsule rigide. Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** - **4.1 Indicazioni terapeutiche** - LUVION® 50 mg Compresse e LUVION® 100 mg Capsule rigide - Iperaldosteronismo primario, stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica) ed ipertensione arteriosa essenziale laddove altre terapie non sono risultate sufficientemente efficaci o tollerate. LUVION® 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso. Il LUVION® 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso trova indicazione in tutte quelle situazioni in cui sia necessaria la somministrazione per via endovenosa, in particolare è adatto all'uso in reparti di terapia intensiva e ospedalieri. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** - **Adulti** - LUVION® 50 mg Compresse. LUVION® 100 mg Capsule rigide. Per via orale, nella maggior parte dei casi sono sufficienti 50-200 mg al dì, ripartiti in una o più somministrazioni giornaliere. Nei casi più gravi o resistenti questa posologia può essere portata a 300 mg o più secondo prescrizione medica. LUVION® 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso. Per via endovenosa la posologia deve essere regolata dal medico curante in funzione delle condizioni del malato e della risposta alla terapia. In generale le dosi utili sono comprese tra 200 e 600 mg/die (1-3 flaconi) per via endovenosa. È consigliabile non superare il dosaggio giornaliero di 800 mg. L'iniezione va praticata lentamente o preferibilmente in perfusione con soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica. In caso di iniezione diretta endovenosa è consigliabile non iniettare più di 2 flaconi per volta. Per eventuali trattamenti associati, a seconda delle indicazioni (diuretici, betabloccanti, ecc.) bisogna tener conto, nella scelta posologica, degli effetti additivi. **4.3 Controindicazioni** - Iperkalemia o iponatremia gravi, insufficienza renale grave, ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego** - Poiché possono verificarsi nel corso del trattamento iperpotassiemia, iposodiemia, rialzi azotemici, stati di acidosi metabolica, è necessario controllare con frequenza i tassi ematici del sodio, del potassio, del cloro e la riserva alcalina. In caso di intervento chirurgico, questi controlli devono essere praticati prima dell'intervento stesso. Il trattamento deve essere interrotto allorché la sodiemia risulti inferiore a 126 mEq/l e la potassiemia superiore a 5 mEq/l. Durante il trattamento deve evitarsi una dieta ricca di potassio. In caso di trattamento concomitante con ACE inibitori si raccomanda un frequente controllo dei tassi ematici di potassio. LUVION® compresse e LUVION® capsule rigide contengono lattosio e quindi non sono adatti per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome di malassorbimento di glucosio/galattosio. Anche se molto raramente, con LUVION® polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso, possono verificarsi disturbi locali (dolori in prossimità del punto di iniezione, parestesie) che possono essere completamente evitati mediante la somministrazione per flebotomi. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** - I farmaci antipertensivi, specie se ganglioplegici, possono risultare potenziati dalla contemporanea somministrazione del prodotto, onde si rende necessario aggiustare il dosaggio. **4.6 Gravidanza ed allattamento** - Nelle donne in stato di gravidanza, allattamento e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di riconosciuta ed elettiva indicazione, sotto il diretto controllo del medico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** - Il farmaco non altera la capacità di guidare né di utilizzare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** - Molte delle reazioni avverse di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono ad una riduzione del dosaggio. Le reazioni di seguito riportate sono indicate in ordine di frequenza decrescente di comparsa: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000). *Disturbi del sistema nervoso centrale e periferico* - Non comune: rialzi termici, tendenza all'atassia. Raro: sonnolenza. *Disturbi dell'apparato digerente* - Raro: nausea, dolori addominali tipo crampi. *Disturbi della cute* - Non comune: eruzioni cutanee su base allergica. *Disturbi del sistema riproduttivo* - Non comune: ginecomastia, lievi effetti androgeni (irsutismo), disturbi transitori della libido, irregolarità mestruali. **4.9 Sovradosaggio** - Le conseguenze più rischiose dell'iperdosaggio sono l'iponatremia e l'iperpotassiemia; la prima è caratterizzata da secchezza delle fauci, sete, sonnolenza. L'iperpotassiemia può verificarsi particolarmente nei pazienti con ridotta funzione renale o eccessiva assunzione di potassio, e può provocare disturbi del ritmo cardiaco pericolosi. L'iperpotassiemia può essere trattata prontamente mediante somministrazione endovenosa di glucosio (al 20-50%) ed insulina (da 0,25 a 0,5 unità per g di glucosio). Questa è una contromisura temporanea, da ripetere nei casi di necessità. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** - **5.1 Proprietà farmacodinamiche** - Categoria farmacoterapeutica: Farmaci risparmiatori di potassio - Antagonisti



dell'aldosterone. LUVION® 50 mg Compresse e LUVION® 100 mg Capsule rigide: Codice ATC: C03DA03. LUVION® 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: Codice ATC: C03DA02. Il canrenone è un composto di sintesi che corrisponde chimicamente al gamma-lattone dell'acido 17beta-idrossi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-diene-21-carbossilico. Differisce strutturalmente dallo spironolattone per l'assenza del gruppo tioacetilico in posizione 7 e la presenza di un doppio legame in posizione 6-7. Il canrenone, per l'analogia strutturale con l'aldosterone, agisce competitivamente con quest'ultimo spiazzandolo dai siti recettoriali (binding sites) che si trovano nella parte distale del tubulo renale e del dotto collettore, interessando quindi i meccanismi fini di regolazione del carattere dell'urina che proprio in questi tratti hanno sede. Il canrenone agisce quindi favorendo l'eliminazione di sodio e di acqua e limitando l'escrezione di potassio, per cui è indicato in tutti gli stati di iperaldosteronismo e ogni qual volta si desideri ottenere l'eliminazione urinaria di sodio senza concomitante deplezione di potassio. La rarità di comparsa di effetti sessuali secondari dopo la somministrazione di canrenone, risultante dagli studi clinici finora effettuati (interessante per eventuali trattamenti protratti), ha fatto supporre ad alcuni Autori che il canrenone non provochi la distruzione del citocromo P450 a livello testicolare, per cui verrebbe a mancare uno dei supposti meccanismi di esplicazione dell'attività antiandrogena dello spironolattone: l'inibizione della sintesi del testosterone. La deplezione di acqua e di sodio dopo somministrazione di canrenone è generalmente graduale. Si rievoca che essa non è accompagnata da perdita di potassio, e anche dagli studi clinici finora effettuati non risulta accompagnata, in analogia con lo spironolattone, da aumento della glicemia, dell'uricemia e di lipidi plasmatici. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** - *Distribuzione* - Le ricerche sulla distribuzione tissutale del canrenone hanno mostrato che le concentrazioni più elevate si trovano nel fegato e nel rene. *Metabolismo* - Il canrenone si forma "in vivo" per idrolisi del gruppo acetil-mercaptanico dello spironolattone. I dati relativi alle esperienze di farmacocinetica nel cane e nell'uomo dimostrano come solo una parte dello spironolattone si trasforma in canrenone, prodotto di biotrasformazione sicuramente attivo. Una parte di spironolattone (circa il 20%) va incontro invece a processi di idrossilazione, solforazione, ecc., con formazione di metaboliti secondari. *Eliminazione* - Il $t_{1/2}$ del canrenone si aggira sulle 18 ore. L'escrezione nelle 72 ore avviene in parte per via urinaria e in parte per via fecale. **5.3** Dati preclinici di sicurezza - Tossicità dopo somministrazione singola e ripetuta - Studi di tossicità acuta e cronica, condotti su diverse specie di animali mostrano una netta separazione tra dosaggi attivi farmacologicamente e quelli tossici. In particolare, la DL₅₀ nel trattamento acuto per os è stata di mg 1370/Kg nel topo, di mg 1200/Kg nel ratto. Il trattamento prolungato non ha influito sul comportamento degli animali. Non sono state riscontrate modificazioni di rilievo nei valori ematologici fra i gruppi di controllo ed i gruppi trattati con canrenone. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** - **6.1 Elenco degli eccipienti** - LUVION® 50 mg Compresse - Lattosio monoidrato, amido di mais, macrogol 4000, silice colloidale, magnesio stearato. LUVION® 100 mg Capsule rigide - Lattosio monoidrato, amido di mais, macrogol 4000, silice colloidale, magnesio stearato. Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido, indigotina (E132), ferro ossido giallo (E172). LUVION® 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso - Un flacone di polvere contiene: trometamol mg 10. Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili ml 2. **6.2 Incompatibilità** - Nessuna nota. **6.3 Validità** - 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** - LUVION® 100 mg Capsule rigide, LUVION® 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: nessuna speciale precauzione per la conservazione. LUVION® 50 mg Compresse: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** - LUVION® 50 mg Compresse: astuccio contenente due o quattro blister di alluminio/PVDC/PVC da 10 compresse ciascuno. LUVION® 100 mg Capsule rigide: astuccio contenente uno o due blister di alluminio/Poliuretano da 10 capsule ciascuno. LUVION® 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: astuccio contenente 6 flaconi da 200 mg di polvere + 6 fiale solvente da 2 ml. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione** - Nessuna particolare istruzione. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - Therabel GiEnne Pharma S.p.A. - Via Lorenteggio, 270/A - 20152 Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - LUVION® 50 mg Compresse - 20 compresse: A.I.C. N° 024273082 *. LUVION® 50 mg Compresse - 40 compresse: A.I.C. N° 024273094. LUVION® 100 mg Capsule rigide - 10 capsule: A.I.C. N° 024273043 *. LUVION® 100 mg Capsule rigide - 20 capsule: A.I.C. N° 024273056. LUVION® 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso, 6 flaconi di polvere da 200 mg + 6 fiale solvente da 2 ml: A.I.C. N° 024273070. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** - *Prima autorizzazione*: LUVION® 50 mg Compresse - 20 compresse: 4/04/2003 *. LUVION® 50 mg Compresse - 40 compresse: 4/04/2003. LUVION® 100 mg Capsule rigide - 10 capsule: 24/08/1982 *. LUVION® 100 mg Capsule rigide - 20 capsule: 24/08/1982. LUVION® 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso, 6 flaconi di polvere da 200 mg + 6 fiale solvente da 2 ml: 6/12/2000. *Rinnovo*: giugno 2005. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** - Determinazione AIFA del 4 aprile 2008. * Non in commercio.