

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Eleveon 25 mg

Eleveon 50 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Eleveon 25 mg

Každá tableta obsahuje 25 mg eplerenónu.

Eleveon 50 mg

Každá tableta obsahuje 50 mg eplerenónu.

Pomocné látky so známym účinkom:

25 mg tableta: Každá tableta obsahuje 34,5 mg monohydrátu laktózy.

50 mg tableta: Každá tableta obsahuje 69,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Eleveon 25 mg: Žlté sfarbené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 6 mm a hrúbkou približne 3,0 mm.

Eleveon 50 mg: Žlté sfarbené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 7,5 mm a hrúbkou približne 3,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

- ako doplnok štandardnej liečby zahŕňajúcej betablokátory na zníženie rizika kardiovaskulárnej (KV) mortality a morbidity u stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory LVFE  $\leq$  40 %) a klinickými znakmi srdcového zlyhávania po nedávno prekonanom infarkte myokardu (IM).
- ako doplnok štandardnej optimálnej liečby na zníženie rizika KV mortality a morbidity u dospelých pacientov so srdcovým zlyháváním podľa New York Heart Association (NYHA) triedy II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF  $\leq$  30 %) (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na individuálne nastavenie dávkovania sú k dispozícii sily 25 mg a 50 mg. Maximálny dávkový režim je 50 mg denne.

*Pre pacientov so srdcovým zlyháváním po IM:*

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg raz denne. Liečba má začať dávkou 25 mg raz denne a má byť titrovaná k cieľovej dávke 50 mg raz denne najlepšie počas 4 týždňov, pri kontrole hladiny draslíka v sére (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenónom sa má začať v priebehu 3 - 14 dní po akútnom IM.

*Pre pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým):*

Pre pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II sa má liečba začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a titrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne najlepšie počas 4 týždňov; pri tom je potrebné vziať do úvahy sérovú hladinu draslíka (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

Liečba eplerenónom sa nemá začínať u pacientov s hladinou draslíka v sére > 5,0 mmol/l (pozri časť 4.3).

Hladina draslíka v sére sa musí vyšetriť pred začatím liečby eplerenónom, počas prvého týždňa a jeden mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky. Hladina draslíka v sére sa má podľa potreby ďalej pravidelne kontrolovať.

Po začatí liečby sa má dávka upraviť podľa hladiny draslíka v sére, ako ukazuje tabuľka 1.

Tabuľka 1: Úprava dávky eplerenónu po začatí liečby

Hladina draslíka v sére (mmol/l)	Zásah	Úprava dávky
< 5,0	Zvýšiť	25 mg EOD* na 25 mg OD 25 mg OD na 50 mg OD
5,0 – 5,4	Udržať	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	Znížiť	50 mg OD na 25 mg OD 25 mg OD na 25 mg EOD* 25 mg EOD na prerušiť
≥ 6,0	Prerušiť	Neaplikovateľné

\* EOD = každý druhý deň

OD = raz denne

Ak sa preruší liečba eplerenónom z dôvodu hladiny draslíka v sére  $\geq 6,0$  mmol/l, eplerenón sa môže opäť začať podávať v dávke 25 mg každý druhý deň, ak hladina draslíka v sére klesne pod 5,0 mmol/l.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť eplerenónu u detí a dospelých nebola stanovená. Údaje, ktoré sú dostupné v súčasnosti, sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2.

*Starší pacienti*

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Z dôvodu vekom podmieneného zníženia obličkových funkcií je však u starších pacientov zvýšené riziko hyperkaliémie. Toto riziko sa môže ďalej zvýšiť pri pridruženej komorbidite spojenej so zvýšenou systémovou expozíciou, zvlášť pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie pečene. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére a úprava dávok podľa tabuľky 1.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-60 ml/min) majú začať dávkou 25 mg každý druhý deň a dávka sa má upraviť na základe hladiny draslíka (pozri tabuľku 1). Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti u pacientov s CrCl < 50 ml/min so srdcovým zlyhávaním po IM. Eplerenón sa má u týchto pacientov používať opatrne.

Dávky vyššie ako 25 mg denne sa neskúmali u pacientov s CrCl < 50 ml/min.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) je liek kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Eplerenón nie je dialyzovateľný.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Z dôvodu zvýšenej systémovej expozície eplerenónom u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa u týchto pacientov odporúča časté a pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére, zvlášť u starších pacientov (pozri časť 4.4).

#### *Súbežná liečba*

V prípade súbežnej liečby miernymi až stredne silnými inhibítormi CYP3A4, napr. amiodarónom, diltiazemom a verapamilom, liečba eplerenónom sa môže začať dávkou 25 mg raz denne. Dávka nesmie prekročiť 25 mg raz denne (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Eplerenón sa môže užívať spolu s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hladinou draslíka v sére > 5,0 mmol/l pri začatí liečby.
- Pacienti s ťažkou obličkovou nedostatočnosťou (eGFR < 30 ml za minútu na 1,73 m<sup>2</sup>).
- Pacienti s ťažkou pečeneovou nedostatočnosťou (stupeň C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí užívajú draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo silné inhibítory CYP3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5).
- Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB) s eplerenónom.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hyperkaliémia

Pri liečbe eplerenónom sa v súlade s jeho mechanizmom účinku môže vyskytnúť hyperkaliémia. Pri začatí liečby a pri zmene dávky sa u všetkých pacientov musí monitorovať hladina draslíka v sére. Ďalej sa odporúča pravidelné monitorovanie, zvlášť u pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie, ako sú starší pacienti, pacienti s obličkovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.2) a pacienti s diabetom. Použitie draslíkových suplementov sa po začatí liečby eplerenónom neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika hyperkaliémie. Potvrdilo sa, že pri znížení dávky eplerenónu sa zníži hladina draslíka v sére. V jednej štúdií sa potvrdilo, že pridanie hydrochlorotiazidu k liečbe eplerenónom kompenzovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére.

Riziko hyperkaliémie sa môže zvýšiť pri používaní eplerenónu v kombinácii s inhibítormi ACE a/alebo ARB. Eplerenón sa nemá používať súbežne s kombináciou inhibítora ACE a ARB (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane diabetickej mikroalbuminúrie sa má pravidelne monitorovať hladina draslíka v sére. Riziko hyperkaliémie sa zvyšuje s poklesom funkcie obličiek. Hoci sú údaje zo štúdie EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) u pacientov s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou obmedzené, u tohto malého počtu pacientov sa pozoroval zvýšený výskyt hyperkaliémie. Preto týchto pacientov treba liečiť s opatnosťou. Eplerenón nie je odstrániteľný hemodialýzou.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childa-Pugha) sa nepozorovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére nad 5,5 mmol/l. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa majú monitorovať hladiny elektrolytov. Podávanie eplerenónu sa nehodnotilo u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, a preto je jeho použitie kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

#### Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie eplerenónu spolu so silnými induktormi CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Lítium, cyklosporín, takrolimus

Tieto lieky sa nemajú podávať počas liečby eplerenónom (pozri časť 4.5).

#### Monohydrát laktózy a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie

##### *Draslík šetriace diuretiká a draslíkové suplementy*

Vzhľadom na zvýšené riziko hyperkaliémie sa eplerenón nemá podávať pacientom, ktorí užívajú iné draslík šetriace diuretiká a draslíkové suplementy (pozri časť 4.3). Draslík šetriace diuretiká môžu tiež zvyšovať účinok antihypertenzív a iných diuretik.

##### *ACE inhibítory, ARB*

Pri používaní eplerenónu v kombinácii s inhibítorom ACE a/alebo ARB sa môže zvýšiť riziko hyperkaliémie. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka a renálnej funkcie, predovšetkým u pacientov vystavených riziku poruchy renálnej funkcie, napr. u starších pacientov. Trojkombinácia inhibítora ACE a ARB s eplerenónom sa nemá používať (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Lítium*

Štúdie interakcií eplerenónu s lítiom sa nerobili. Avšak toxicita lítia bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali lítium súbežne s diuretikami a ACE-inhibítormi (pozri časť 4.4). Eplerenón a lítium sa nemajú podávať spoločne. V prípade, že je táto kombinácia nevyhnutná, hladina lítia v sére sa musí monitorovať (pozri časť 4.4).

##### *Cyklosporín, takrolimus*

Cyklosporín a takrolimus môžu viesť k poruche funkcie obličiek a zvýšiť riziko hyperkaliémie. Eplerenón sa nemá podávať spoločne s cyklosporínom a takrolimom. Ak sa cyklosporín alebo takrolimus má podávať počas liečby eplerenónom, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

##### *Nesteroidové antiflogistiká (NSAID)*

Akútne zlyhanie obličiek sa môže vyskytnúť u rizikových pacientov (starší ľudia, dehydratovaní, užívajúci diuretiká, so zníženou renálnou funkciou) v dôsledku zníženej glomerulárnej filtrácie (inhibícia vazodilatačných prostaglandínov v dôsledku nesteroidových antiflogistík). Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Ďalej môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného účinku. Hydratujte pacienta a sledujte funkciu obličiek na začiatku liečby a pravidelne počas kombinácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

##### *Trimetoprim*

Súbežné podávanie trimetoprimu s eplerenónom zvyšuje riziko hyperkaliémie. Hladina draslíka v sére a obličkové funkcie sa majú monitorovať, zvlášť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov.

##### *Alfa-1-blokátory (napr. prazosín, alfuzosín)*

Ak sa kombinujú alfa-1-blokátory s eplerenómom, môže sa zvýšiť ich hypotenzný účinok a/alebo riziko posturálnej hypotenzie. Počas súbežného podávania alfa-1-blokátorov sa odporúča klinické monitorovanie kvôli posturálnej hypotenzii.

*Tricyklické antidepresíva, neuroleptiká, amifostín, baklofén*

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenómom môže potenciálne zvýšiť antihypertenzný účinok a riziko posturálnej hypotenzie.

*Glukokortikoidy, tetrakozaktid*

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenómom môže potenciálne znížiť antihypertenzný účinok (retencia sodíka a tekutín).

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, že eplerenón nie je inhibítorom izoenzýmov CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4. Eplerenón nie je substrátom ani inhibítorom P-glykoproteínu.

*Digoxín*

Systémová expozícia (AUC) digoxínu sa pri súbežnom podávaní s eplerenómom zvyšuje o 16% (90% CI: 4% - 30%). Zvýšená opatnosť sa vyžaduje, ak sú dávky digoxínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

*Warfarín*

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s warfarínom. Zvýšená opatnosť sa vyžaduje, ak sú dávky warfarínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

*Substráty CYP3A4*

Výsledky farmakokinetických štúdií s testovacími substrátmi CYP3A4, t.j. midazolamom a cisapridom, neukázali žiadne významné farmakokinetické interakcie, keď sa tieto lieky podávali súbežne s eplerenómom.

*Inhibítory CYP3A4*

- Silné inhibítory CYP3A4: Ak sa eplerenón podáva súbežne s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu sa vyskytnúť významné farmakokinetické interakcie. Silný inhibítor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denne) viedol k 441 % zvýšeniu AUC eplerenónu (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie eplerenónu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako sú ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nefinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4: Súbežné podávanie s erytromycínom, sachinavirom, amiodarónom, diltiazemom, verapamilom alebo flukonazolom vedie k významným farmakokinetickým interakciám s rádovým zvýšením AUC od 98 % po 187 %. Dávka eplerenónu preto nemá prevýšiť 25 mg denne, ak sa slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4 podávajú súbežne s eplerenómom (pozri časť 4.2).

*Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie eplerenónu s ľubovníkom bodkovaným (silným induktorom CYP3A4) zapríčinilo 30 % pokles AUC eplerenónu. Výraznejší pokles AUC eplerenónu sa môže vyskytnúť pri podávaní so silnejšími induktormi CYP3A4, napr. s rifampicínom. Vzhľadom na riziko zníženej účinnosti eplerenónu sa jeho súbežné použitie so silnými induktormi CYP3A4 (rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) neodporúča (pozri časť 4.4).

*Antacidá*

Na základe výsledkov farmakokinetickej klinickej štúdie sa neočakávajú žiadne významné interakcie pri súbežnom podávaní antacid s eplerenómom.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití eplerenónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame nežiaduce účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod a postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní eplerenónu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

### Dojčenie

Nie je známe, či eplerenón po perorálnom podaní prechádza do ľudského materského mlieka. Avšak predklinické údaje ukazujú, že eplerenón a/alebo jeho metabolity sú prítomné v materskom mlieku u potkanov, a že mláďatá potkanov exponované touto cestou sa vyvíjali normálne. Keďže nie sú známe možné nežiaduce účinky na dojčené dieťa, treba sa rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo podávanie lieku, pričom sa má zvážiť dôležitosť tejto liečby pre matku.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch eplerenónu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Eplerenón nezapríčiňuje ospalosť, ani zhoršenie kognitívnych funkcií, ale pri šoférovaní alebo obsluhu strojov treba mať na pamäti možný výskyt závratov počas liečby.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

V dvoch štúdiách EPHESUS a Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) bol celkový výskyt nežiaducich príhod zaznamenaných pri eplerenóne rovnaký ako pri placebe.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú tie, u ktorých sa predpokladá súvis s liečbou a ich výskyt prevyšuje výskyt u placebo, alebo sú závažné a signifikantne prevyšujú výskyt u placebo, alebo sa pozorovali počas dohľadu po uvedení lieku na trh. Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	menej časté	pyelonefritída, infekcia, faryngitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	menej časté	eozinofília
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	menej časté	hypotyreóza
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	časté	hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4), hypercholesterolémia
	menej časté	hyponatriémia, dehydratácia, hypertriacylglycerolémia
<b>Psychické poruchy</b>	časté	nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	časté	závraty, synkopa, bolesť hlavy
	menej časté	hypestézia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	časté	zlyhávanie ľavej komory srdca, fibrilácia predsiení
	menej časté	tachykardia
<b>Poruchy ciev</b>	časté	hypotenzia
	menej časté	Arteriálna trombóza končatín, ortostatická hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	časté	kašeľ

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	časté	hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie
	menej časté	flatulencia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	časté	vyrážka, pruritus
	menej časté	hyperhidróza, angioedém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	časté	svalové kŕče, bolesť chrbta
	menej časté	muskuloskeletálna bolesť
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	časté	porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4)
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	menej časté	cholecystitída
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	menej časté	gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	časté	asténia
	menej časté	malátnosť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	časté	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	menej časté	zníženie receptora epidermálneho rastového faktora, zvýšená hladina glukózy v krvi

V štúdiu EPHEBUS sa číselne vyskytlo viac prípadov cievnych mozgových príhod v skupine pacientov vo veľmi vysokom veku ( $\geq 75$  ročných). Avšak nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte cievnej mozgovej príhody medzi skupinou pacientov, ktorí dostávali eplerenón (30) a skupinou pacientov, ktorí dostávali placebo (22). V štúdiu EMPHASIS-HF bol počet prípadov mozgovej príhody u pacientov vo veľmi vysokom veku (vo veku  $\geq 75$  rokov) 9 v skupine s eplerenónom a 8 v placebovej skupine.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady nežiaducich príhod súvisiacich s predávkovaním eplerenónom u ľudí. Predpokladá sa, že najpravdepodobnejším prejavom takéhoto predávkovania je hypotenzia alebo hyperkaliémia. Eplerenón sa nedá odstrániť dialýzou. Bolo dokázané, že eplerenón sa silne viaže na aktívne uhlie. V prípade výskytu symptomatickej hypotenzie sa má začať podporná liečba. Ak sa vyskytne hyperkaliémia, má sa začať štandardná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretiká, antagonisty aldosterónu, ATC kód: C03DA04

#### Mechanizmus účinku

Eplerenón sa relatívne selektívne viaže na ľudské rekombinantné mineralokortikoidové receptory v porovnaní s jeho väzbou na rekombinantné glukokortikoidové, progesterónové a androgénové receptory. Eplerenón bráni naviazaniu aldosterónu, kľúčového hormónu v systéme renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorý sa zúčastňuje regulácie tlaku krvi a má úlohu aj v patofyziológii KV ochorení.

### Farmakodynamické účinky

Bolo preukázané, že eplerenón vyvoláva trvalý vzostup plazmatického renínu a aldosterónu v sére, zodpovedajúci inhibícii negatívnej spätnej väzby aldosterónu na sekréciu renínu. Následné zvýšenie plazmatickej aktivity renínu a hladiny cirkulujúceho aldosterónu neprevýši účinky eplerenónu.

V štúdiách srdcového chronického zlyhávania (NYHA klasifikácia II – IV), ktoré sa zaoberali dávkovacou škálou eplerenónu, pridanie eplerenónu k štandardnej liečbe spôsobilo očakávané od dávky závislé zvýšenie aldosterónu. Podobne aj v kardioreálnej podštúdií štúdie EPHESES liečba eplerenónom viedla k významnému zvýšeniu aldosterónu. Tieto výsledky sú dôkazom blokovania mineralokortikoidových receptorov u pacientov liečených eplerenónom.

Eplerenón sa skúmal v štúdií EPHESES. EPHESES bola dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, trvala tri roky a zahŕňala 6 632 jedincov s akútnym IM, dysfunkciou ľavej komory (stanovenej na základe zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory [LVEF] na  $\leq 40\%$ ) a klinickými znakmi srdcového zlyhávania. V rozpätí 3 až 14 dní po akútnom IM (medián 7 dní) začali jedinci k štandardnej liečbe užívať placebo alebo eplerenón v úvodnej dávke 25 mg raz denne, táto sa počas 4 týždňov upravovala k cieľovej dávke 50 mg raz denne, ak hladina draslíka v sére bola  $< 5,0$  mmol/l. Štandardná liečba počas štúdie zahŕňala kyselinu acetylsalicylovú (92 % jedincov), ACE-inhibítory (90 %), betablokátory (83 %), nitráty (72 %), kľúčkové diuretiká (66 %) alebo inhibítory hydroxy-metyl-glutaryl-CoA reduktázy (60 %).

V štúdií EPHESES boli primárne posudzovanými parametrami mortalita z akejkoľvek príčiny a kombinovaný parameter skladajúci sa z úmrtia, resp. hospitalizácií z kardiovaskulárnych (CV) príčin. V skupine s eplerenónom zomrelo (z akejkoľvek príčiny) 14,4 % jedincov a v skupine s placebom 16,7 % jedincov, zatiaľ čo 26,7 % jedincov v skupine s eplerenónom a 30 % jedincov v skupine s placebom zomrelo alebo bolo hospitalizovaných z CV dôvodov. V štúdií EPHESES teda eplerenón znížil riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny o 15 % (RR 0,85; 95 % IS: 0,75 - 0,96;  $p = 0,008$ ) v porovnaní s placebom, primárne znížením CV mortality. Eplerenón znížil riziko úmrtia na CV ochorenie alebo hospitalizácie z dôvodu CV ochorenia o 13 % (RR 0,87; 95 % IS: 0,79 - 0,95;  $p = 0,002$ ). Absolútne zníženie rizika z hľadiska sledovaných parametrov – mortality z akejkoľvek príčiny, resp. CV mortality/hospitalizácie bolo 2,3 %, resp. 3,3 %. Klinická účinnosť sa preukázala predovšetkým u jedincov, ktorí mali pri začatí liečby eplerenónom menej ako 75 rokov. Prínos tejto liečby u jedincov starších ako 75 rokov je nejasný. V porovnaní s placebom sa klasifikácia funkčného stupňa NYHA zlepšila, resp. ostala nezmenená u štatisticky významne vyššieho počtu jedincov, ktorí dostávali eplerenón. Incidencia hyperkaliémie bola v skupine s eplerenónom 3,4 % oproti 2,0 % v skupine s placebom ( $p < 0,001$ ). Incidencia hypokaliémie bola 0,5 % v skupine s eplerenónom oproti 1,5 % v skupine s placebom ( $p < 0,001$ ).

U 147 normálnych jedincov, u ktorých sa počas farmakokinetických štúdií hodnotili zmeny na EKG, sa nezaznamenalo žiadne významné ovplyvnenie pulzovej frekvencie, trvania QRS alebo PR alebo QT intervalov eplerenónom.

V štúdií EMPHASIS-HF sa skúmal vplyv eplerenónu po jeho pridaní k štandardnej liečbe na klinické výsledky u jedincov so systolickým srdcovým zlyháváním a ľahkými symptómami (funkčná trieda NYHA II).

Jedinci boli zaradení vtedy, ak mali minimálne 55 rokov, mali ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF)  $\leq 30\%$  alebo LVEF  $\leq 35\%$  spolu s dĺžkou QRS  $> 130$  ms a buď boli hospitalizovaní z kardiovaskulárnych (CV) dôvodov 6 mesiacov pred zaradením alebo mali plazmatickú hladinu nátriuretického peptidu typu B (BNP) minimálne 250 pg/ml alebo plazmatickú hladinu N-terminálneho pro-BNP minimálne 500 pg/ml u mužov (750 pg/ml u žien). Eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne a bol zvýšený po 4 týždňoch na 50 mg jedenkrát denne, ak sérová hladina draslíka bola  $< 5,0$  mmol/l. Eventuálne, keď bola odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 30 - 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg každý druhý deň a dávka sa zvýšila na 25 mg jedenkrát denne.

Celkovo bolo randomizovaných (dvojito zaslepených) 2 737 jedincov na liečbu eplerenónom alebo placebo. Východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), ACE inhibítory (78 %), blokátory receptora angiotenzínu II (19 %), betablokátory (87 %), antitrombotickú liečbu (88 %), hypolipidemiká (63 %) a digitálisové glykozidy (27 %). Priemerný LVEF bol ~26 % a priemerná dĺžka QRS bola ~122 ms. Väčšina jedincov (83,4 %) bola v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z dôvodu KV príčin, pričom približne 50 % z nich z dôvodu srdcového zlyhávania. Približne 20 % jedincov malo implantovateľné defibrilátory alebo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny koncový ukazovateľ, úmrtie z KV príčin alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, sa vyskytoval u 249 (18,3 %) jedincov v skupine s eplerenónom a 356 (25,9 %) jedincov v placebovej skupine (RR 0,63, 95 % IS, 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Vplyv eplerenónu na výsledky primárneho koncového ukazovateľa sa zhodovali vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách.

Sekundárny koncový ukazovateľ, mortalita zo všetkých príčin, nastal u 171 (12,5 %) jedincov v skupine s eplerenónom a u 213 (15,5 %) jedincov v placebovej skupine (RR 0,76, 95 % IS, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Úmrtie z KV príčin sa zaznamenalo u 147 (10,8 %) jedincov v skupine s eplerenónom a 185 (13,5 %) jedincov v placebovej skupine (RR 0,76, 95 % IS, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Počas štúdie sa zaznamenala hyperkaliémia (hladina sérového draslíka  $> 5,5$  mmol/l) u 158 (11,8 %) jedincov v skupine s eplerenónom a 96 (7,2 %) jedincov v placebovej skupine ( $p < 0,001$ ). Hypokaliémia, definovaná ako hladiny sérového draslíka  $< 4,0$  mmol/l, bola štatisticky nižšia pri eplerenóne v porovnaní s placebo (38,9 % pre eplerenón v porovnaní s 48,4 % pre placebo,  $p < 0,0001$ ).

#### Pediatrická populácia

Eplerenón sa u pediatrických pacientov so srdcovým zlyhávaním neskúmal.

V 10-týždňovej štúdií s pediatrickými pacientmi s hypertenziou (vo veku 4 až 17 rokov,  $n=304$ ), eplerenón v dávkach (od 25 mg až do 100 mg denne) produkujúcej expozíciu podobnú ako u dospelých, efektívne neznižoval krvný tlak. Bezpečnostný profil v tejto štúdií ako aj v 1-ročnej pediatrickej štúdií u 149 pacientov bol podobný ako u dospelých. U hypersenzitívnych pacientov vo veku menej ako 4 roky sa eplerenón neskúmal, pretože v štúdií so staršími pediatrickými pacientmi sa preukázala nedostatočná účinnosť (pozri časť 4.2).

Akýkoľvek (dlhodobý) účinok na hormonálny stav sa u pediatrických pacientov neskúmal.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu je 69 % po perorálnom podaní tablety 100 mg. Maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté približne po 1,5 až 2 hodinách. V dávkach od 10 mg do 100 mg sú vrcholové plazmatické hladiny ( $C_{max}$ ), ako aj plocha pod krivkou (AUC) úmerne závislé od dávky; pri dávkach vyšších ako 100 mg sú nižšie než úmerné dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne do dvoch dní. Príjem potravy neovplyvňuje absorpciu.

### Distribúcia

Eplerenón sa viaže na plazmatické bielkoviny asi v 50 % a prednostne sa viaže na alfa-1-kyslé glykoproteíny. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave sa odhaduje na 42-90 l. Eplerenón sa neviaže prednostne na erytrocyty.

### Biotransformácia

Eplerenón sa primárne metabolizuje cestou CYP3A4. V ľudskej plazme sa nezistili žiadne aktívne metabolity eplerenónu.

### Eliminácia

Menej ako 5 % dávky eplerenónu sa dostáva v nezmenenej forme do moču a stolice. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky eplerenónu značeného rádioizotopom sa asi 32 % vylúčilo do stolice

a približne 67 % do moču. Eliminačný polčas eplerenónu je približne 3 až 6 hodín. Plazmatický klírens je približne 10 l/h.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek, pohlavie a rasa*

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 100 mg raz denne sa skúmala u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov), u mužov a žien, aj u černochohov. Medzi farmakokinetikou u mužov a žien sa nezistili žiadne významné rozdiely. V porovnaní s mladšími jedincami (18 – 45 rokov) sa v rovnovážnom stave zvýšila u starších jedincov  $C_{max}$  (o 22 %) a AUC (o 45 %). U černochohov bola v rovnovážnom stave  $C_{max}$  nižšia o 19 % a AUC o 26 % (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Populačný farmakokinetický model pre koncentrácie eplerenónu z dvoch štúdií s 51 pediatrickými pacientmi s hypertenziou ukazuje, že telesná hmotnosť pacienta mala štatisticky významný účinok na distribučný objem eplerenónu, ale nie na jeho klírens. Predpokladá sa, že distribučný objem eplerenónu a maximálna expozícia u ťažších pediatrických pacientov je podobný ako u dospelých pacientov s podobnou hmotnosťou; u ľahšieho pacienta s hmotnosťou do 45 kg je distribučný objem približne o 40% nižší a predpokladaná maximálna expozícia je vyššia ako je typické u dospelých. Liečba eplerenónom bola začatá u pediatrických pacientov s dávkou 25 mg jedenkrát denne a po 2 týždňoch sa zvýšila na 25 mg dvakrát denne, prípadne na 50 mg jedenkrát denne, ak to bolo klinicky indikované. Pri týchto dávkach najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u pediatrických pacientov neboli zásadne vyššie ako u dospelých, u ktorých bola začatá liečba s dávkou 50 mg jedenkrát denne.

#### *Renálna insuficiencia*

Farmakokinetika eplerenónu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie a u pacientov v hemodialyzačnom programe. Oproti kontrolným skupinám boli v rovnovážnom stave AUC a  $C_{max}$  vyššie o 38 %, resp. o 24 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a nižšie o 26 %, resp. o 3 % u dialyzovaných pacientov. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu. Eplerenón nie je dialyzovateľný (pozri časť 4.4).

#### *Hepatálna insuficiencia*

V porovnaní s normálnymi jedincami sa farmakokinetika eplerenónu v dávke 400 mg skúmala u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Child-Pugha). V rovnovážnom stave bola  $C_{max}$  eplerenónu vyššia o 3,6 % a AUC o 42 % (pozri časť 4.2). Vzhľadom na to, že sa liečba eplerenónom nesledovala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, je eplerenón kontraindikovaný u tejto skupiny pacientov (pozri časť 4.3).

#### *Srdcové zlyhávanie*

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 50 mg sa hodnotila u pacientov so srdcovým zlyhávaním (NYHA klasifikácia II – IV). V porovnaní so zdravými jedincami, ktorí boli priradení podľa veku, hmotnosti a pohlavia, boli u pacientov so srdcovým zlyhávaním AUC a  $C_{max}$  v rovnovážnom stave vyššie o 38 %, resp. o 30 %. V súlade s týmito výsledkami je aj populačná farmakokinetická analýza eplerenónu, ktorá vychádza z podskupiny pacientov zo štúdie EPHEBUS, podľa ktorej je klírens eplerenónu u pacientov so srdcovým zlyhávaním podobný ako u zdravých starších jedincov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa u potkanov a psov pozorovala atrofia prostaty pri expozičných hladinách mierne vyšších ako klinické expozičné hladiny. Zmeny v prostate nemali za následok žiadne nežiaduce funkčné poruchy. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
laurylsíran sodný

#### Obal tablety

hypromelóza  
makrogol  
oxid titaničitý  
polysorbát 80  
žltý oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Biele nepriehľadné PVC/Alu blistre:  
30 mesiacov

Biele nepriehľadné PVC/PVdC/Alu blistre, Alu-Alu blister, HDPE fľaša:  
2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biele nepriehľadné PVC/Al, biele nepriehľadné PVC/PVdC/Al, Al-Al blistre obsahujúce 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 alebo 200 tabliet.

Biele nepriehľadné PVC/Al, biele nepriehľadné PVC/PVdC/Al, Al-Al blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky obsahujúce 10x1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 alebo 200 x 1 tabliet.

HDPE fľaše s PP-uzáverom s vysušovadlom obsahujúce 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 alebo 200 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130

102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Eleveon 25 mg: 50/0218/12-S

Eleveon 50 mg: 50/0219/12-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19.4.2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23.2.2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022