

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Eplerenone Teva 25 mg

Eplerenone Teva 50 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta Eplerenonu Teva 25 mg obsahuje 25 mg eplerenónu.

Každá filmom obalená tableta Eplerenonu Teva 50 mg obsahuje 50 mg eplerenónu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 38 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 36 mg laktózy) (pozri časť 4.4).

Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 76 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 73 mg laktózy) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

**25 mg tablety:** Žlté kosoštvorcové bikonvexné filmom obalené tablety, približne 6,4 mm široké a 7,4 mm dlhé, s označením „E25“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

**50 mg tablety:** Žlté kosoštvorcové bikonvexné filmom obalené tablety, približne 8,0 mm široké a 9,5 mm dlhé, s označením „E50“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

- ako doplnok štandardnej liečby zahŕňajúcej betablokátory s cieľom znížiť riziko kardiovaskulárnej (KV) mortality a morbiditu u stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory, EFLK  $\leq$  40 %) a s klinicky preukázaným srdcovým zlyhávaním po nedávno prekonanom infarkte myokardu (IM).
- ako doplnok štandardnej optimálnej liečby s cieľom znížiť riziko KV mortality a morbiditu u dospelých pacientov s (chronickým) srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II podľa New York Heart Association (NYHA) a so systolickou dysfunkciou ľavej komory (EFLK  $\leq$  30 %) (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Na individuálnu úpravu dávky je k dispozícii 25 mg a 50 mg sila lieku.

Maximálna denná dávka je 50 mg.

*Pacienti so srdcovým zlyhávaním po infarkte myokardu (IM)*

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg jedenkrát denne. Liečba sa má začať dávkou 25 mg jedenkrát denne, ktorá sa má vytitrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne, a to najlepšie v priebehu 4 týždňov, pričom treba zohľadňovať hladinu draslíka v sére (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenónom sa má zvyčajne začať do 3 - 14 dní po akútnom IM.

*Pacienti s (chronickým) srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II podľa NYHA*

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy II podľa NYHA sa má liečba začať dávkou 25 mg jedenkrát denne, ktorá sa má vytitrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne, a to najlepšie v priebehu 4 týždňov, pričom treba zohľadňovať hladinu draslíka v sére (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

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

Hladina draslíka v sére sa má stanoviť pred začatím liečby eplerenónom, v priebehu prvého týždňa a jeden mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky. Následne sa má hladina draslíka v sére stanovovať pravidelne podľa potreby.

Po začatí liečby sa má dávka upraviť podľa hladiny draslíka v sére tak, ako je to uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Úprava dávky eplerenónu po začatí liečby

Hladina draslíka v sére (mmol/l)	Postup	Úprava dávky
< 5,0	zvýšenie dávky	z 25 mg EOD* na 25 mg OD* z 25 mg OD* na 50 mg OD*
5,0 - 5,4	ponechanie dávky	bez úpravy dávky
5,5 - 5,9	zníženie dávky	z 50 mg OD* na 25 mg OD* z 25 mg OD* na 25 mg EOD* z 25 mg EOD* na prerušenie liečby
≥ 6,0	prerušenie liečby	neaplikovateľné

\* EOD = každý druhý deň; OD = jedenkrát denne

Pokiaľ bola liečba eplerenónom prerušená z dôvodu hladiny draslíka v sére ≥ 6,0 mmol/l, eplerenón sa môže znovu začať podávať v dávke 25 mg každý druhý deň, až keď hladina draslíka v sére klesne pod 5,0 mmol/l.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť eplerenónu u detí a dospelých neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

*Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava počiatočnej dávky. Starší pacienti majú v dôsledku vekom podmieneného zníženia funkcie obličiek zvýšené riziko vzniku hyperkaliémie. Toto riziko môže byť ešte viac zvýšené, keď je prítomné aj komorbídne ochorenie súvisiace so zvýšenou systémovou expozíciou, najmä mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava počiatočnej dávky. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére a úprava dávky podľa tabuľky 1 (pozri časť 4.4).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 - 60 ml/min) sa má liečba začať dávkou 25 mg podávanou každý druhý deň a dávka sa má upraviť podľa hladiny draslíka (pozri tabuľku 1). Odporúča sa pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Nie sú skúsenosti s použitím eplerenónu u pacientov so srdcovým zlyhávaním po infarkte myokardu (IM), ktorí majú CrCl < 50 ml/min. U týchto pacientov sa má eplerenón používať obozretne.

U pacientov s CrCl < 50 ml/min sa nesledovalo podávanie dávok vyšších ako 25 mg denne. Použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) je kontraindikované. (pozri časť 4.3). Eplerenón sa z organizmu nedá odstrániť dialýzou.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava počiatkovej dávky. Vzhľadom na zvýšenú systémovú expozíciu eplerenónu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa u týchto pacientov, najmä ak sú v staršom veku, odporúča časté a pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

#### *Súbežná liečba*

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

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé s vodou.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pacienti s hladinou draslíka v sére > 5,0 mmol/l pred začatím liečby
- Pacienti so závažnou renálnou insuficienciou (eGFR < 30 ml za minútu na 1,73 m<sup>2</sup>)
- Pacienti so závažnou hepatálnou insuficienciou (stupeň C Childovej-Pughovej klasifikácie)
- Pacienti, ktorí užívajú diuretiká šetriace draslík alebo silné inhibítory CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5)
- Kombinácia inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a blokátora receptora pre angiotenzín (ARB) podávaná spolu s eplerenónom.

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

#### *Hyperkaliémia*

Pri podávaní eplerenónu sa v zhode s jeho spôsobom účinku môže vyskytnúť hyperkaliémia. Hladina draslíka v sére sa má sledovať u všetkých pacientov na začiatku liečby a pri zmene dávky. Následne sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére, najmä u pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie, akými sú starší pacienti, pacienti s renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2) a pacienti s diabetom. Vzhľadom na zvýšené riziko hyperkaliémie sa po začatí liečby eplerenónom neodporúča užívať doplnky draslíka. Preukázalo sa, že zníženie dávky eplerenónu vedie k zníženiu hladiny draslíka v sére. V jednej štúdii sa preukázalo, že pridaním hydrochlorotiazidu k liečbe eplerenónom sa vykompenzovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére.

Riziko hyperkaliémie sa môže zvýšiť, keď sa eplerenón používa v kombinácii s ACE inhibítormi a/alebo ARB. Kombinácia inhibítora ACE a ARB sa nemá používať spolu s eplerenónom (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane diabetickej mikroalbuminúrie, sa má pravidelne sledovať hladina draslíka v sére. Riziko hyperkaliémie sa zvyšuje so znižujúcou sa funkciou obličiek. I keď je množstvo údajov získaných v štúdií EPHEBUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) u pacientov s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou obmedzené, v tejto malej skupine pacientov sa pozoroval zvýšený výskyt hyperkaliémie. Preto majú byť títo pacienti liečení s obozretnosťou. Eplerenón sa z organizmu nedá odstrániť hemodialýzou.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa nepozorovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére nad 5,5 mmol/l. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú sledovať hladiny elektrolytov. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa použitie eplerenónu nehodnotilo, a preto je u nich jeho použitie kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

#### *Induktory CYP3A4*

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

#### *Lítium, cyklosporín, takrolimus*

Počas liečby eplerenónom sa treba vyhnúť podávaniu lítia, cyklosporínu a takrolimu (pozri časť 4.5).

#### *Pomocné látky*

##### *Laktóza*

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Farmakodynamické interakcie*

#### *Diuretiká šetriace draslík a doplnky draslíka*

Vzhľadom na zvýšené riziko hyperkaliémie sa eplerenón nemá podávať pacientom, ktorí užívajú iné diuretiká šetriace draslík a doplnky draslíka (pozri časť 4.3). Diuretiká šetriace draslík tiež môžu zvyšovať účinok antihypertenzív a iných diuretík.

#### *ACE inhibítory, blokátory receptora pre angiotenzín (ARB)*

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

#### *Lítium*

Štúdie zamerané na liekové interakcie medzi eplerenónom a lítiom sa neuskutočnili. Toxicita lítia však bola hlásená u pacientov, ktorí užívali lítium súbežne s diuretikami a inhibítormi ACE (pozri časť 4.4). Súbežnému podaniu eplerenónu a lítia sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, musia sa sledovať plazmatické koncentrácie lítia (pozri časť 4.4).

#### *Cyklosporín, takrolimus*

Cyklosporín a takrolimus môžu spôsobiť poruchu funkcie obličiek a zvýšiť riziko hyperkaliémie. Súbežnému použitiu eplerenónu a cyklosporínu alebo takrolimu sa treba vyhnúť. Ak je podávanie

cyklosporínu alebo takrolimu počas liečby eplerenómom nutné, odporúča sa dôkladné sledovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

#### *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

Liečba NSAID môže viesť k akútnemu zlyhaniu obličiek v dôsledku priameho účinku na glomerulárnu filtráciu, najmä u rizikových pacientov (starší a/alebo dehydratovaní pacienti). Pacienti, ktorí užívajú eplerenón a NSAID, musia byť pred začiatkom liečby dostatočne hydratovaní a treba im skontrolovať funkciu obličiek.

#### *Trimetoprim*

Súbežné podávanie trimetoprimu s eplerenómom zvyšuje riziko hyperkaliémie. Je potrebné sledovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov.

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

Keď sa alfa-1-blokátory podávajú v kombinácii s eplerenómom, môže sa zvýšiť hypotenzný účinok a/alebo riziko posturálnej hypotenzie. Počas súbežného podávania alfa-1-blokátorov sa odporúča klinické monitorovanie zamerané na posturálnu hypotenziu.

#### *Tricyklické antidepresíva, neuroleptiká, amifostín, baklofén*

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

#### *Glukokortikoidy, tetrakozaktid*

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

#### Farmakokinetické interakcie

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

#### *Digoxín*

Systémová expozícia (AUC) digoxínu sa zvýšila o 16% (90% IS: 4%-30%) pri jeho súbežnom podávaní s eplerenómom. Vyžaduje sa zvýšená opatrnosť, ak je digoxín dávkovaný blízko horného limitu terapeutického rozmedzia.

#### *Warfarín*

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s warfarínom. Je potrebná obozretnosť, keď sa warfarín podáva v dávkach pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

#### *Substráty CYP3A4*

Výsledky farmakokinetických štúdií so skúšobnými substrátmi CYP3A4, t.j. midazolamom a cisapridom, nepreukázali žiadne významné farmakokinetické interakcie, keď sa tieto liečivá podávali súbežne s eplerenómom.

#### *Inhibitory CYP3A4*

- Silné inhibitory CYP3A4: Keď sa eplerenón podáva súbežne s liečivami, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môže dôjsť k významným farmakokinetickým interakciám. Pri súbežnom podávaní silného inhibítora CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denne) došlo k 441 % zvýšeniu hodnoty AUC eplerenónu (pozri časť 4.3). Súbežné použitie eplerenónu so silnými inhibítormi CYP3A4, akými sú ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Slabé až stredne silné inhibitory CYP3A4: Súbežné podávanie erytromycínu, sachinaviru, amiodarónu, diltiazemu, verapamilu alebo flukonazolu viedlo k významným farmakokinetickým interakciám s rádovým zvýšením hodnoty AUC eplerenónu

pohybujúcim sa od 98 % do 187 %. Pri súbežnom podávaní slabých až stredne silných inhibítorov CYP3A4 preto denná dávka eplerenónu nemá prekročiť 25 mg (pozri časť 4.2).

#### *Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného (silného induktora CYP3A4) s eplerenónom spôsobilo 30 % zníženie hodnoty AUC eplerenónu. K výraznejšiemu zníženiu hodnoty AUC eplerenónu môže dôjsť pri súbežnom použití silnejších induktorov CYP3A4, akým je rifampicín. 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 pri súbežnom podávaní antacid a eplerenónu neočakávajú žiadne významné interakcie.

### **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 škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod a postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní eplerenónu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa eplerenón po perorálnom podaní vylučuje do ľudského mlieka. Predklinické údaje však ukázali, že eplerenón a/alebo jeho metabolity boli prítomné v materskom mlieku potkanov a že mláďatá potkanov vystavené účinku eplerenónu touto cestou sa vyvíjali normálne. Keďže nie je známy potenciál nežiaducich účinkov na dojčené dieťa, rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu liekom, sa má urobiť po zvážení dôležitosti tohto lieku pre matku.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na fertilitu u ľudí.

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinku eplerenónu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Eplerenón nespôsobuje ospalosť, ani nezhoršuje kognitívne funkcie, ale pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty.

### **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 hlásených pri užívaní eplerenónu podobný ako pri placebe.

Nežiaduce účinky, uvedené nižšie sú tieto s možným vzťahom k liečbe a ktorých výskyt prevyšoval výskyt pri placebe, alebo ktoré boli závažné a ktorých výskyt vo významnej miere prevyšoval výskyt pri placebe, alebo ktoré sa zistili v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Nežiaduce účinky sú uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu.

Frekvencie výskytu 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* (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich reakcií v placebom kontrolovaných štúdiách s eplerenonom

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b> <i>Menej časté</i>	pyelonefritída, infekcia, faryngitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> <i>Menej časté</i>	eozinofília
<b>Poruchy endokrinného systému</b> <i>Menej časté</i>	hypotyroidizmus
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> <i>Časté</i>  <i>Menej časté</i>	hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4) hypercholesterolémia hyponatriémia, dehydratácia hypertriglyceridémia
<b>Psychické poruchy</b> <i>Časté</i>	insomnia
<b>Poruchy nervového systému</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	synkopa, závraty, bolesť hlavy hypoestézia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	zlyhávanie ľavej komory srdca, fibrilácia predsieni tachykardia
<b>Poruchy ciev</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hypotenzia arteriálna trombóza končatiny, ortostatická hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> <i>Časté</i>	kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie, plynatosť
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b> <i>Menej časté</i>	cholecystitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	vyrážka, pruritus angioedém, hyperhidróza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	svalové kŕče, bolesti chrbta bolesti kostrového svalstva
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b> <i>Časté</i>	porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b> <i>Menej časté</i>	gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	asténia, malátnosť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> <i>Časté</i>  <i>Menej časté</i>	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížený epidermálny receptor rastového faktoru, zvýšená hladina glukózy v krvi

V štúdií EPHEBUS sa zaznamenal väčší počet prípadov cievnej mozgovej príhody v skupine pacientov veľmi vysokého veku ( $\geq 75$ -ročných). Nezistil sa však štatisticky významný rozdiel vo výskyte cievnej mozgovej príhody medzi skupinou pacientov, ktorí užívali eplerenón (30) a skupinou s placebom (22). V štúdií EMPHASIS-HF sa u pacientov v stareckom veku ( $\geq 75$  rokov) zaznamenalo 9 prípadov cievnej mozgovej príhody v skupine pacientov, ktorí užívali eplerenón a 8 prípadov v skupine s placebom.

#### 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 prípady nežiaducich účinkov spojených s predávkovaním eplerenónu u ľudí. Predpokladá sa, že najpravdepodobnejším prejavom predávkovania u ľudí je hypotenzia alebo hyperkaliémia. Eplerenón sa nedá z organizmu odstrániť hemodialýzou. Preukázalo sa, že eplerenón sa intenzívne viaže na aktívne uhlie. Ak by došlo k symptomatickej hypotenzii, má sa začať podporná liečba. Ak vznikne hyperkaliémia, má sa začať štandardná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty aldosterónu, ATC kód: C03DA04

#### Mechanizmus účinku

Eplerenón vykazuje relatívnu selektivitu pri väzbe na rekombinantné ľudské mineralokortikoidné receptory v porovnaní s jeho väzbou na rekombinantné ľudské glukokortikoidné, progesterónové a androgénne receptory. Eplerenón bráni väzbe aldosterónu na mineralokortikoidné receptory. Aldosterón je kľúčový hormón v systéme renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorý sa podieľa na regulácii krvného tlaku a na patofyziológii KV ochorení.

#### Farmakodynamické účinky

Preukázalo sa, že eplerenón spôsobuje trvalé zvýšenie hladiny renínu v plazme a hladiny aldosterónu v sére, a to v dôsledku inhibície negatívnej spätnej väzby aldosterónu na sekréciu renínu. Výsledná zvýšená aktivita plazmatického renínu a zvýšená hladina cirkulujúceho aldosterónu neprevyšujú účinky eplerenónu.

V štúdiách zisťujúcich optimálnu dávku pri chronickom srdcovom zlyhávaní (funkčnej triedy II - IV podľa klasifikácie NYHA) malo pridanie eplerenónu k štandardnej liečbe za následok predpokladané, od dávky závislé zvýšenie hladiny aldosterónu. Podobne aj v kardioreálnej podštúdií štúdie EPHEBUS, viedla liečba eplerenónom k významnému zvýšeniu hladiny aldosterónu. Tieto výsledky potvrdzujú blokádu mineralokortikoidných receptorov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

Eplerenón sa skúmal v štúdií EPHEBUS. Štúdia EPHEBUS bola dvojito zaslepená placebom kontrovaná štúdia trvajúca 3 roky, do ktorej bolo zaradených 6 632 jedincov s akútnym IM, dysfunkciou ľavej komory (stanovenou na základe ejekčnej frakcie ľavej komory [EFLK]  $\leq 40$  %) a s klinickými prejavmi srdcového zlyhávania. Do 3 až 14 dní (medián 7 dní) po prekonaní akútneho IM dostali jedinci eplerenón alebo placebo ako doplnok štandardnej liečby, a to v počiatočnej dávke 25 mg jedenkrát denne, ktorá sa po 4 týždňoch vytitrovala na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne, ak bola hladina draslíka v sére  $< 5,0$  mmol/l. V priebehu štúdie jedinci v rámci štandardnej liečby dostali kyselinu acetylsalicylovú (92 %), ACE inhibítory (90 %), betablokátory (83 %), nitráty (72 %), slučkové diuretiká (66 %) alebo inhibítory HMG-CoA reductázy (60 %).



V štúdiu EPHEMUS boli združené primárne cieľové ukazovatele mortalita z akýchkoľvek príčin a kombinovaný cieľový ukazovateľ zložený z úmrtia z kardiovaskulárnych (KV) príčin alebo hospitalizácie z KV príčin. U 14,4 % jedincov užívajúcich eplerenón a u 16,7 % jedincov užívajúcich placebo došlo k úmrtiu (z akýchkoľvek príčin), zatiaľ čo u 26,7 % pacientov užívajúcich eplerenón a u 30,0 % pacientov užívajúcich placebo sa vyskytol kombinovaný cieľový ukazovateľ, ktorým bolo úmrtie alebo hospitalizácia z KV príčin. V štúdiu EPHEMUS 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, a to hlavne znížením KV mortality. Pri podávaní eplerenónu sa riziko úmrtia z KV príčin alebo hospitalizácie z KV príčin znížilo o 13 % (RR 0,87; 95 % IS: 0,79 - 0,95;  $p = 0,002$ ). Absolútne riziko mortality z akýchkoľvek príčin sa znížilo o 2,3 % a úmrtia/hospitalizácie z KV príčin o 3,3 %. Klinická účinnosť sa preukázala hlavne vtedy, keď sa liečba eplerenónom začala u jedincov vo veku < 75 rokov. Prospešnosť tejto liečby pre jedincov starších ako 75 rokov nie je jasná. Funkčná trieda podľa klasifikácie NYHA sa zlepšila alebo zostala nezmenená u štatisticky významne vyššieho počtu pacientov užívajúcich eplerenón v porovnaní s jedincami užívajúcimi placebo. Výskyt hyperkaliémie bol 3,4 % v skupine s eplerenónom oproti 2,0 % v skupine s placebom ( $p < 0,001$ ). Výskyt hypokaliémie bol 0,5 % v skupine s eplerenónom oproti 1,5 % v skupine s placebom ( $p < 0,001$ ).

U 147 zdravých osôb, u ktorých sa počas farmakokinetických štúdií hodnotili elektrokardiografické zmeny, sa nezistili konzistentné účinky eplerenónu na srdcovú frekvenciu, dobu trvania QRS komplexu, alebo na PR alebo QT interval.

V štúdiu EMPHASIS-HF sa skúmal vplyv eplerenónu ako doplnku štandardnej liečby na klinické výsledky u jedincov so systolickým srdcovým zlyhávaním a miernymi príznakmi (funkčná trieda II podľa NYHA).

Jedinci boli do štúdie zaradení, ak mali minimálne 55 rokov, ak mali EFLK  $\leq 30$  %, alebo mali EFLK  $\leq 35$  % navyše k dobe trvania QRS komplexu > 130 ms, a ktorí buď boli hospitalizovaní z KV príčin v období 6 mesiacov pred zaradením do štúdie, alebo mali plazmatickú hladinu natriuretického peptidu typu B (BNP) minimálne 250 pg/ml alebo plazmatickú hladinu N-terminálneho fragmentu natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) minimálne 500 pg/ml u mužov (750 pg/ml u žien). Liečba eplerenónom sa začala dávkou 25 mg jedenkrát denne, ktorá bola po 4 týždňoch zvýšená na 50 mg jedenkrát denne, ak bola hladina draslíka v sére < 5,0 mmol/l. Ak bola odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie GFR 30 - 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, liečba eplerenónom sa začala dávkou 25 mg podávanou každý druhý deň, ktorá sa zvýšila na 25 mg jedenkrát denne.

Liečba buď eplerenónom, alebo placebom bola náhodne pridelená (dvojito zaslepeným spôsobom) celkovo 2 737 jedincov, ktorí v rámci základnej liečby užívali diuretiká (85 % pacientov), ACE inhibítory (78 %), blokátory receptora pre angiotenzín II (19 %), betablokátory (87 %), antitrombotiká (88 %), hypolipidemiká (63 %) a srdcové glykozidy (27 %). Priemerná hodnota EFLK bola ~26 % a priemerná doba trvania QRS komplexu bola ~122 ms. Väčšina jedincov (83,4 %) bola v období 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z KV príčin, pričom približne 50 % z nich kvôli srdcovému zlyhávaniu. Približne 20 % jedincov malo implantovateľné defibrilátory alebo podstupovalo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny cieľový ukazovateľ, ktorým bolo úmrtie z KV príčin alebo hospitalizácia kvôli srdcovému zlyhávaniu, sa vyskytol u 249 jedincov (18,3 %) v skupine s eplerenónom a 356 jedincov (25,9 %) v skupine s placebom (RR 0,63; 95 % IS, 0,54 - 0,74;  $p < 0,001$ ). Vplyv eplerenónu na výskyt primárneho cieľového ukazovateľa bol zhodný vo všetkých vopred definovaných podskupinách.

Sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bola mortalita z akýchkoľvek príčin, sa vyskytol u 171 jedincov (12,5 %) v skupine s eplerenónom a u 213 jedincov (15,5 %) v skupine s placebom (RR 0,76; 95 % IS, 0,62 - 0,93;  $p = 0,008$ ). Úmrtie z KV príčin bolo hlásené u 147 (10,8 %) jedincov v skupine s eplerenónom a u 185 (13,5 %) jedincov v skupine s placebom (RR 0,76; 95 % IS, 0,61 - 0,94;  $p = 0,01$ ).

V priebehu štúdie bola hyperkaliémia (hladina draslíka v sére > 5,5 mmol/l) hlásená u 158 jedincov (11,8 %) v skupine s eplerenónom a u 96 jedincov (7,2 %) v skupine s placebom ( $p < 0,001$ ). Výskyt hypokaliémie, definovanej ako hladina draslíka v sére < 4,0 mmol/l, bol štatisticky nižší pri užívaní eplerenónu v porovnaní s užívaním placeba (38,9 % pri užívaní eplerenónu v porovnaní so 48,4 % pri užívaní placeba,  $p < 0,0001$ ).

### Pediatrická populácia

Eplerenón sa neskúmal u detí a dospelých so srdcovým zlyhávaním.

V 10-týždňovej štúdiu detí a dospelých s hypertenziou (vekové rozmedzie od 4 do 16 rokov,  $n = 304$ ) eplerenón podávaný v dávkach (od 25 mg do 100 mg denne), ktoré predstavovali podobnú expozíciu ako v prípade dospelých, neznižoval účinne krvný tlak. V tejto štúdiu a v štúdiu bezpečnosti u detí a dospelých, ktorá trvala 1 rok, vykonávanej u 149 jedincov (vekové rozmedzie od 5 do 17 rokov), bol bezpečnostný profil podobný profilu u dospelých. Eplerenón sa neskúmal u jedincov s hypertenziou mladších ako 4 roky, pretože štúdia u starších detí a dospelých preukázala nedostatočnú účinnosť (pozri časť 4.2).

Žiadny (dlhotrvajúci) účinok na hormonálny stav detí a dospelých nebol skúmaný.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu je 69% po podaní 100 mg perorálnej tablety. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne po 1,5 až 2 hodinách. Hodnoty maximálnych plazmatických hladín ( $C_{max}$ ), ako aj plochy pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) sú úmerné dávke v rozmedzí od 10 mg do 100 mg a pri dávkach vyšších ako 100 mg sú nižšie než úmerné dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne do 2 dní. Absorpcia nie je ovplyvnená príjmom jedla.

### Distribúcia

Väzba eplerenónu na plazmatické bielkoviny je približne 50 % a eplerenón sa viaže hlavne na alfa-1-kyslé glykoproteíny. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave sa odhaduje na 42-90 l. Eplerenón sa neviaže prednostne na červené krvinky.

### Biotransformácia

Metabolizmus eplerenónu je sprostredkovaný hlavne enzýmom CYP3A4. V ľudskej plazme sa nezistili žiadne aktívne metabolity eplerenónu.

### Eliminácia

Menej ako 5 % dávky eplerenónu sa vylučuje v nezmenenej forme močom a stolicou. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky izotopom značeného lieku sa približne 32 % dávky vylúčilo stolicou a približne 67 % močom. Elimináčny polčas eplerenónu je približne 3 až 6 hodín. Zdanlivý plazmatický klírens je približne 10 l/hod.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek, pohlavie a rasa:*

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 100 mg jedenkrát denne sa skúmala u starších osôb ( $\geq 65$  rokov), u mužov a žien a u osôb čiernej pleti. Farmakokinetika eplerenónu sa medzi mužmi a ženami významne nelíšila. Staršie osoby mali v porovnaní s mladšími osobami (vo veku 18 až 45 rokov) zvýšenú hodnotu  $C_{max}$  (o 22 %) a AUC (o 45 %) v rovnovážnom stave. U osôb čiernej pleti bola v rovnovážnom stave hodnota  $C_{max}$  nižšia o 19 % a AUC o 26 % (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetický model populácie v prípade koncentrácií eplerenónu z dvoch štúdií s 51 deťmi a dospelými s hypertenziou vo veku od 4 do 16 rokov identifikoval, že hmotnosť pacienta mala štatisticky významný účinok na objem distribuovaného eplerenónu, no nemala účinok na jeho

odbúravanie. Očakávalo sa, že objem distribuovaného eplerenónu a vrcholová expozícia u detí a dospievajúcich s vyššou hmotnosťou budú podobné ako v prípade dospelých s podobnou telesnou hmotnosťou. U pacientov s nižšou hmotnosťou ako 45 kg je distribuovaný objem približne o 40 % nižší a očakáva sa, že vrcholová expozícia bude vyššia ako u dospelých. Liečba eplerenónom sa začala dávkou 25 mg jedenkrát denne u detí a dospievajúcich a zvýšila sa na dávku 25 mg dvakrát denne po 2 týždňoch, prípadne na 50 mg dvakrát denne, ak bola klinicky určená. Pri týchto dávkach neboli najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u detí a dospievajúcich výrazne vyššie ako u dospelých, ktorých liečba sa začala s dávkou 50 mg jedenkrát denne.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika eplerenónu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie a u pacientov podstupujúcich hemodialýzu. V porovnaní s osobami v kontrolnej skupine bola v rovnovážnom stave hodnota AUC zvýšená o 38 % a  $C_{max}$  o 24 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a znížená o 26 % (AUC) a o 3 % ( $C_{max}$ ) u pacientov podstupujúcich hemodialýzu. Medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu sa nepozoroval žiadny vzájomný vzťah. Eplerenón sa z organizmu nedá odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 400 mg sa skúmala u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. V rovnovážnom stave bola hodnota  $C_{max}$  eplerenónu zvýšená o 3,6 % a AUC o 42 % (pozri časť 4.2). Keďže u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa použitie eplerenónu neskúmalo, v tejto skupine pacientov je eplerenón kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### *Srdcové zlyhávanie*

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 50 mg sa hodnotila u pacientov so srdcovým zlyhávaním (funkčnej triedy II - IV podľa klasifikácie NYHA). U pacientov so srdcovým zlyhávaním bola v porovnaní so zdravými osobami rovnakého veku, telesnej hmotnosti a pohlavia hodnota AUC a  $C_{max}$  v rovnovážnom stave vyššia o 38 % a 30 %, v uvedenom poradí. V zhode s týmito výsledkami sa v populačnej farmakokinetickej analýze eplerenónu vykonanej v podskupine pacientov zo štúdie EPHEBUS preukázalo, že u pacientov so srdcovým zlyhávaním je klírens eplerenónu podobný ako u zdravých starších osôb.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa u potkanov a psov pozorovala atrofia prostaty pri expozíciách mierne prevyšujúcich klinické expozície. 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  
krospovidón (typ A)  
laurylsíran sodný  
mastenec (E553b)  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

polyvinylalkohol (E1203)

oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastenec (E553b)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

PVC/PVdC hliníkový blister: 1, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 a 200 filmom obalených tabliet.  
PVC/PVdC perforovaný, hliníkový blister s jednotlivou dávkou: 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 200 x 1 filmom obalených tabliet.  
Kalendárne balenie: Eplerenone Teva 25 mg: 30, 100 filmom obalených tabliet.  
Kalendárne balenie: Eplerenone Teva 50 mg: 100 filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Teslova 26  
821 02 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Eplerenone Teva 25 mg: 50/0531/12-S  
Eplerenone Teva 50 mg: 50/0532/12-S

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

Dátum prvej registrácie: 5.12.2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Júl 2021