

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eplerenon STADA 25 mg filmom obalené tablety
Eplerenon STADA 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg eplerenónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg eplerenónu.

Pomocná látka so známym účinkom

Eplerenon STADA 25 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 35,08 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy) (pozri časť 4.4).

Eplerenon STADA 50 mg filmom obalené tablety: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 70,16 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Eplerenon STADA 25 mg filmom obalené tablety: Biela alebo takmer biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm, na jednej strane je vyryté „CG3“, druhá strana je hladká.

Eplerenon STADA 50 mg filmom obalené tablety: Biela alebo takmer biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom približne 8 mm, na jednej strane je vyryté „CG4“, druhá strana je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

- ako doplnok štandardnej liečby zahŕňajúcej betablokátory sa eplerenón indikuje na zníženie rizika kardiovaskulárnej (KV) mortality a morbiditu u stabilných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (LVEF \leq 40 %) a klinickým dôkazom zlyhávania srdca po čerstvom infarkte myokardu (IM).
- ako doplnok štandardnej optimálnej liečby na zníženie rizika KV mortality a morbiditu u dospelých pacientov so zlyhávaním srdca štádium New York Heart Association (NYHA) II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF \leq 30 %) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na individuálnu titráciu dávky sú k dispozícii sily 25 mg a 50 mg. Maximálny dávkový režim je 50 mg denne.

Pre pacientov so zlyhávaním srdca po IM:

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg raz denne (OD). Liečba sa má začať dávkou 25 mg raz denne s následnou titráciou na cieľovú dávku 50 mg raz denne najlepšie počas 4 týždňov so zväznením sérových hladín draslíka (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenónom sa má zvyčajne začať do 3 – 14 dní po akútnom IM.

Pre pacientov so zlyhávaním srdca štádium NYHA II (chronickým):

Pre pacientov s chronickým zlyhávaním srdca štádium 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).

Pacientom so sérovou hladinou draslíka > 5,0 mmol/l sa eplerenón nemá začať podávať (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby eplerenónom, v prvom týždni a po mesiaci od začiatku liečby, alebo úpravy dávky, je potrebné vyšetriť hladinu sérového draslíka. Následne je potrebné sérové hladiny draslíka pravidelne sledovať podľa potreby.

Po nasadení liečby je potrebné dávku titrovať podľa sérovej koncentrácie draslíka podľa tabuľky 1.

Tabuľka 1: Tabuľka na titráciu dávky po nasadení liečby

Sérová hladina draslíka (mmol/l)	Opatrenie	Úprava dávky
< 5,0	Zvýšenie	25 mg EOD* na 25 mg raz denne 25 mg raz denne na 50 mg raz denne
5,0 – 5,4	Udržiavanie	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	Zníženie	50 mg raz denne na 25 mg raz denne 50 mg každý deň na 25 mg EOD* 25 mg EOD* až do vysadenia
≥ 6,0	Vysadenie	Nevzťahuje sa

* EOD: Každý druhý deň

Po vysadení eplerenónu z dôvodu hladiny sérového draslíka ≥ 6,0 mmol/l, je možné eplerenón znovu nasadiť v dávke 25 mg každý druhý deň, keď hladina draslíka klesne pod 5,0 mmol/l.

Pediatrická populácia

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

Staršie osoby

Pri starších osobách nie je potrebná počiatočná úprava dávky. Vzhľadom na postupné znižovanie renálnej funkcie s vekom je u starších pacientov zvýšené riziko hyperkaliémie. Toto riziko sa môže ešte zvýšiť v prípade súčasného výskytu ochorenia, ktoré zvyšuje systémovú expozíciu, najmä porucha funkcie pečene ľahkého až stredného stupňa. Odporúča sa pravidelné monitorovanie sérovej hladiny draslíka (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava počiatočnej dávky. Odporúča sa pravidelné monitorovanie sérovej hladiny draslíka s úpravou 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 $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ so zlyhávaním srdca po IM. Eplerenón sa má u týchto pacientov používať opatrne. Dávky vyššie ako 25 mg denne sa neskúmali u pacientov s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$.

Použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Eplerenón nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava počiatkovej dávky. Vzhľadom na zvýšenú systémovú expozíciu na eplerenón u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov časté a pravidelné sledovanie sérovej hladiny draslíka, najmä vo vyššom veku (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba

V prípade súbežnej liečby pomocou ľahkých až stredných inhibítorov CYP3A4, napr. amiodarón, diltiazem a verapamil, sa môže začať dávkou 25 mg raz denne. Dávka nemá prekročiť 25 mg raz denne (pozri časť 4.5).

Eplerenón sa môže podávať 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 počiatkovou hladinou sérového draslíka $> 5,0 \text{ mmol/l}$.
- Pacienti s ťažkou renálnou insuficienciou ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml za minútu na } 1,73 \text{ m}^2$).
- Pacienti s ťažkou pečevnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda C).
- Pacienti, ktorí užívajú draslík šetriace diuretiká alebo silné inhibítory CYP 3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5).
- Súbežné podanie s kombináciou inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Hyperkaliémia

V súlade s jeho mechanizmom účinku sa pri užívaní eplerenónu môže vyskytnúť hyperkaliémia. Hladina draslíka v sére sa musí sledovať u všetkých pacientov na začiatku liečby a pri zmene dávkovania. Následne sa odporúča pravidelné sledovanie, hlavne u pacientov s rizikom rozvoja hyperkaliémie, ako napríklad u starších pacientov, pacientov s renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2) a pacientov s diabetom. Po začatí liečby eplerenónom sa neodporúča užívanie doplnkov výživy s obsahom draslíka z dôvodu zvýšeného rizika hyperkaliémie. Bolo preukázané, že zníženie dávky eplerenónu znižuje sérovú koncentráciu draslíka. Jedna štúdia preukázala, že pridanie hydrochlorotiazidu k liečby eplerenónom vyvažuje zvýšenie sérovej hladiny draslíka.

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkciou obličiek vrátane pacientov s diabetickou mikroalbuminúriou sa musí koncentrácia draslíka pravidelne sledovať. Riziko hyperkaliémie sa zvyšuje so znižovaním renálnej funkcie. Aj keď údaje zo štúdie „Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study“ (EPHESUS) na pacientoch s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou sú obmedzené, na tomto malom počte pacientov bolo pozorované zvýšenie výskytu hyperkaliémie. Preto

sa musia títo pacienti liečiť s vynaložením veľkej opatrnosti. Eplerenón sa nedá eliminovať hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) nebolo pozorované zvýšenie sérovej koncentrácie draslíka nad hladinu 5,5 mmol/l. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa musí sledovať hladina elektrolytov. Užívanie eplerenónu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nebolo podrobené skúmaniu a jeho užívanie je teda kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

Aktivátory CYP3A4

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

Počas liečby eplerenónom sa nemá užívať *lítium, cyklosporín, takrolimus* (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu.

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

Sodík

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 výživové doplnky s obsahom draslíka

Vzhľadom na zvýšené riziko hyperkaliémie sa eplerenón nesmie podávať pacientom, ktorí užívajú iné draslík šetriace diuretiká a výživové doplnky s obsahom draslíka (pozri časť 4.3). Draslík šetriace diuretiká môžu tiež potenciovat' účinok antihypertenzív a iných diuretik.

ACE inhibítory, ARB

Pri používaní eplerenónu v kombinácii s 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 osôb. Trojkombinácia ACE inhibítora a ARB s eplerenónom sa nemá používať (pozri časti 4.3 a 4.4).

Lítium

Štúdie liekových interakcií eplerenónu neboli vykonané s lítiom. Avšak u pacientov, ktorí užívali lítium súčasne s diuretikami a ACE inhibítormi sa uvádzajú prípady toxicity spojenej s lítiom (pozri časť 4.4). Eplerenón sa nesmie podávať súčasne s lítiom. Ak sa zdá, že takáto kombinácia je potrebná, je potrebné sledovať plazmatickú koncentráciu lítia (pozri časť 4.4).

Cyklosporín, takrolimus

Cyklosporín a takrolimus môžu spôsobiť poruchu obličkových funkcií a zvýšenie rizika hyperkaliémie. Eplerenón sa nesmie používať súčasne s cyklosporínom ani takrolimom. V prípade potreby sa pri podávaní cyklosporínu a takrolimu pacientom, ktorí užívajú eplerenón, odporúča dôsledné sledovanie sérovej hladiny draslíka a obličkových funkcií (pozri časť 4.4).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID)

U rizikových pacientov (starší, dehydratovaní pacienti, pacienti užívajúci diuretiká, pacienti s poruchou funkcie obličiek) sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek v dôsledku zníženej glomerulárnej filtrácie (inhibícia vazodilatačných prostaglandínov následkom nesteroidových antiflogistik). Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Taktiež môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného

účinku. Je potrebná hydratácia pacienta a monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby a pravidelne počas podávania tejto kombinácie (pozri časti 4.2 a 4.4.).

Trimetoprim

Súbežné podávanie trimetoprimu a eplerenónu zvyšuje riziko hyperkaliémie. Monitorovanie sérovej koncentrácie draslíka a obličkových funkcií je potrebné najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších osôb.

Alfa₁- blokátory (napr. prazosín, alfuzosín)

V prípade kombinácie alfa₁- blokátorov s eplerenónom vzniká potenciál zvýšeného hypotenzného účinku alebo posturálnej hypotenzie. Počas súčasného podávania alfa₁- blokátorov sa odporúča klinické monitorovanie z hľadiska posturálnej hypotenzie.

Tricyklické antidepresíva, neuroleptiká, amifostín, baklofén

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenónom môže potenciálne zvyšovať antihypertenzné účinky a riziko posturálnej hypotenzie.

Glukokortikoidy, tetrakozaktid

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenónom môže potenciálne znižovať antihypertenzné účinky (zadržiavanie sodíka a tekutín).

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* naznačujú, 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 zvýšila o 16 % (90 % IS: 4 % - 30 %) pri jeho súbežnom podávaní s eplerenónom. Pri dávkovaní digoxínu na hornej hranici terapeutického rozmedzia je potrebná zvýšená opatrnosť.

Warfarín

V prípade warfarínu neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Pri dávkovaní warfarínu na hornej hranici terapeutického rozmedzia je potrebná zvýšená opatrnosť.

Substráty CYP3A4

Výsledky farmakokinetických štúdií so substrátmi CYP3A4, t. j. midazolamom a cisapridom, nepreukázali žiadne významné farmakokinetické reakcie pri súčasnom podávaní týchto liekov s eplerenónom.

Inhibitory CYP3A4

- Silné inhibitory CYP3A4: Pri súčasnom podávaní eplerenónu s liekmi, ktoré blokujú enzým CYP3A4 môžu nastať významné farmakokinetické reakcie. Silný inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg 2-krát denne) spôsobil 441 % nárast hodnoty AUC eplerenónu (pozri časť 4.3). Súčasné užívanie eplerenónu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako sú ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Ľahké až stredné inhibitory CYP3A4: Súbežné podávanie s erytromycínom, sachinavirom, amiodarónom, diltiazemom, verapamilom alebo flukonazolom spôsobilo významné farmakokinetické interakcie so zvýšením AUC v rozsahu od 98 % do 187 %. Dávka eplerenónu teda pri súčasnom podávaní ľahkých až stredných inhibítorov CYP3A4 nemá prekročiť 25 mg denne (pozri časť 4.2).

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného (silného aktivátora CYP3A4) s eplerenónom spôsobilo 30 % zníženie AUC eplerenónu. Výraznejšie zníženie AUC eplerenónu môže nastať pri podaní silnejších aktivátorov CYP3A4, ako je napríklad rifampicín. Vzhľadom na riziko zníženia účinnosti eplerenónu sa neodporúča súčasné užívanie silných aktivátorov CYP3A4 (rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) s eplerenónom (pozri časť 4.4).

Antacidá

Na základe farmakokinetickej klinickej štúdie sa pri súčasnom podávaní antacid s eplerenónom neočakávajú žiadne signifikantné interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O užívaní eplerenónu u gravidných žien nie je dostatok údajov. Štúdie na zvieratách nenaznačili žiadne priame ani nepriame nežiaduce účinky súvisiace s graviditou, embryofetálnym vývojom, pôrodom a postnatálnym vývojom (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní eplerenónu gravidným ženám je potrebná zvýšená pozornosť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eplerenón po perorálnom podaní vylučuje do ľudského materského mlieka. Predklinické údaje však ukazujú, že eplerenón či jeho metabolity sú prítomné v materskom mlieku potkanov a že mláďatá potkanov vystavené takejto expozícii sa vyvíjajú normálne. Vzhľadom na neznámy potenciál nežiaducich účinkov na dojčené dojčatá je potrebné rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť užívanie lieku, so zvážením dôležitosti lieku pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli zrealizované žiadne štúdie zamerané na účinok eplerenónu na schopnosť viesť vozidlá, alebo obsluhovať stroje. Eplerenón nespôsobuje ospalosť ani zníženie kognitívnych funkcií, avšak pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môže vyskytnúť závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

V dvoch štúdiách EPHEBUS a Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) bol celkový výskyt nežiaducich udalostí 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 sledovania po uvedení lieku na trh. Nežiaduce udalosti sú uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Definícia frekvencie výskytu:

Veľmi časté (≥ 1/10)

Časté (≥ 1/100 až < 1/10)

Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)

Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)

Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy <i>Menej časté</i>	pyelonefritída, infekcia, faryngitída

Poruchy krvi a lymfatického systému <i>Menej časté</i>	eoziноfilia
Poruchy endokrinného systému <i>Menej časté</i>	hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4), hypercholesterolémia hyponatriémia, dehydratácia, hypertriglyceridémia
Psychické poruchy <i>Menej časté</i>	nespavosť
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	závraty, synkopa, bolesť hlavy hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	zlyhanie ľavej srdcovej komory, fibrilácia predsiení tachykardia
Poruchy ciev <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hypotenzia arteriálna trombóza končatiny, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína <i>Časté</i>	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie plynatosť
Poruchy pečene a žľových ciest <i>Menej časté</i>	cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	vyrážka, svrbenie, hyperhidróza, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	svalové kŕče, bolesti chrbta bolesti kostrového svalstva
Poruchy obličiek a močových ciest <i>Časté</i>	porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov <i>Menej časté</i>	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	asténia pocit ťažoby
Laboratórne a funkčné vyšetrenia <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 bolo numericky viac prípadov cievnej príhody v skupine veľmi starých pacientov (> 75 rokov). Nezistil sa však štatisticky významný rozdiel medzi výskytom cievnej príhody v skupinách užívajúcich eplerenón (30) v porovnaní s placebom (22). V štúdií EMPHASIS-HF bol počet

prípadov mozgovej príhody u veľmi starých pacientov (vo veku ≥ 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 udalostí súvisiacich s predávkovaním eplerenónom u ľudí. Najpravdepodobnejším príznakom predávkovania u ľudí by bola pravdepodobne hypotenzia, alebo hyperkaliémia. Eplerenón sa nedá eliminovať hemodialýzou. Ukázalo sa, že eplerenón sa výrazne viaže na aktívne uhlie. Ak by sa vyskytla symptomatická hypotenzia, je nevyhnutné začať s podpornou liečbou. Ak sa vyvinie hyperkaliémia, je potrebné začať štandardnú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty aldosterónu, ATC kód: C03DA04

Mechanizmus účinku

Eplerenón má relatívnu selektivitu z hľadiska väzby na receptory na rekombinantné ľudské mineralokortikoidy v porovnaní s jeho väzbou na receptory na rekombinantné ľudské glukokortikoidy, progesterón a androgény. Eplerenón bráni naviazaniu aldosterónu, čo je kľúčový hormón systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorý zodpovedá za reguláciu krvného tlaku a patofyziológiu KV choroby.

Farmakodynamické účinky

Bolo preukázané, že eplerenón spôsobuje trvalé zvýšenie plazmatického renínu a sérového aldosterónu, čo je v súlade s inhibíciou negatívnej regulačnej spätnej väzby aldosterónu na sekréciu renínu. Výsledné zvýšenie aktivity plazmatického renínu a aldosterónu v cirkulácii neprekonáva účinky eplerenónu.

V titračných štúdiách zameraných na chronické zlyhanie srdca (klasifikácia štádium NYHA II – IV) spôsobilo pridanie eplerenónu k štandardnej liečbe očakávané zvýšenie hladiny aldosterónu úmerné dávke. Podobne aj v časti štúdie EPHECUS zameranej na kardiorenálne účinky liečba eplerenónom viedla k významnému zvýšeniu koncentrácie aldosterónu. Tieto výsledky potvrdzujú blokádu receptora mineralokortikoidov u týchto populácií.

Eplerenón bol skúmaný v štúdií EPHECUS. EPHECUS bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 3 roky u 6632 pacientov s akútnym IM, ľavokomorovou dysfunkciou (hodnotené na základe ejekčnej frakcie ľavej komory [LVEF] ≤ 40 %) a klinickými príznakmi srdcového zlyhania. Do 3 až 14 dní (medián 7 dní) po akútnom infarkte myokardu bol pacientom k štandardnej terapii doplnený eplerenón alebo placebo v počiatočnej dávke 25 mg jedenkrát denne a dávka bola postupne titrovaná na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov za predpokladu, že sérová koncentrácia draslíka bola $< 5,0$ mmol/l. Počas štúdie pacienti dostávali štandardnú liečbu vrátane kyseliny acetylsalicylovej (92 %), ACE inhibítorov (90 %), β -blokátorov (83 %), nitrátov (72 %), slučkových diuretik (66 %) alebo inhibítorov reductázy HMG CoA (60 %).

V štúdií EPHECUS boli primárnymi endpointami mortalita zo všetkých príčin a kombinovaný endpoint KV smrti, alebo KV hospitalizácie; zomrelo (zo všetkých príčin) 14,4 % pacientov zaradených do skupiny užívajúcej eplerenón a 16,7 % pacientov zaradených do skupiny užívajúcej placebo, zatiaľ čo 26,7 % pacientov zaradených do skupiny užívajúcej eplerenón a 30,0 % pacientov zaradených do skupiny užívajúcej placebo splnilo kombinovaný endpoint KV smrti alebo

hospitalizácie. V štúdií EPHESES teda eplerenon znižoval riziko smrti z akejkoľvek príčiny o 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75 – 0,96; p=0,008) v porovnaní s placebom, a to hlavne vďaka zníženiu KV mortality. Riziko KV smrti alebo KV hospitalizácie sa pri užívaní eplerenónu znížilo o 13 % (RR 0,87; 95 % CI, 0,79 - 0,95; p=0,002). Zníženie absolútneho rizika pre endpointy mortality zo všetkých príčin a KV mortality/hospitalizáciu bola 2,3%, resp. 3,3 %. Klinická účinnosť bola primárne preukázaná pri nasadení liečby eplerenónom u pacientov vo veku < 75 rokov. Benefity liečby u pacientov vo veku nad 75 rokov nie sú jasné. Funkčná klasifikácia podľa NYHA sa zlepšila, alebo zostala nezmenená u štatisticky významne väčšieho podielu pacientov, ktorí užívali eplerenón v porovnaní s placebom. Incidencia hyperkaliémie bola 3,4 % v skupine užívajúcej eplerenón v porovnaní s 2,0 % v skupine užívajúcej placebo (p<0,001). Incidencia hypokaliémie bola 0,5 % v skupine užívajúcej eplerenón v porovnaní s 1,5 % v skupine užívajúcej placebo (p<0,001).

U 147 zdravých jedincov, ktorí boli hodnotení počas farmakokinetických štúdií z hľadiska elektrokardiografických zmien neboli zistené žiadne konzistentné účinky eplerenónu na tepovú frekvenciu, trvanie QRS alebo PR alebo QT intervalu.

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

Pacienti boli zaradení, ak mali minimálne 55 rokov, mali LVEF \leq 30 % alebo LVEF \leq 35 % okrem dĺžky QRS > 130 ms a buď boli hospitalizovaní z KV 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 miera glomerulárnej filtrácie (GFR) 30-49 ml/min/1,73 m², 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 pacientov na liečbu eplerenónom alebo placebom. Východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), ACE inhibítory (78 %), blokátory receptora angiotenzínu II (19 %), betablokátory (87 %), antitrombotickú liečbu (88 %), hypolipidemiká (63 %) a srdcové glykozidy (27 %). Priemerný LVEF bol ~26 % a priemerná dĺžka QRS bola ~122 ms. Väčšina pacientov (83,4 %) bola v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z dôvodu KVS príčin, pričom približne 50 % z nich z dôvodu srdcového zlyhávania. Približne 20 % pacientov malo implantovateľné defibrilátory alebo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny koncový ukazovateľ, úmrtie z KV príčin alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, sa vyskytoval u 249 pacientov (18,3 %) v skupine s eplerenónom a 356 pacientov (25,9 %) 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 pacientov (12,5 %) v skupine s eplerenónom a u 213 pacientov (15,5 %) v placebovej skupine (RR 0,76, 95 % IS, 0,62-0,93; p = 0,008). Úmrtie z KVS príčin sa zaznamenalo u 147 (10,8 %) pacientov v skupine s eplerenónom a 185 (13,5 %) pacientov 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 pacientov (11,8 %) v skupine s eplerenónom a 96 pacientov (7,2 %) v placebovej skupine (p < 0,001). Hypokaliémia, definovaná ako hladiny sérového draslíka < 4,0 mmol/l, bola štatisticky nižšia pri eplerenóne v porovnaní s placebom (38,9 % pre eplerenón v porovnaní s 48,4 % pre placebo, p < 0,0001).

Pediatrická populácia

Eplerenón sa neskúmal u pediatrických pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V 10-týždňovej štúdií s pediatrickými pacientmi s hypertenziou (vekové rozmedzie od 4 do 17 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 štúdií a v štúdií bezpečnosti u detí a dospievajúcich, ktorá trvala 1 rok, vykonávanej u 149 pacientoch, bol bezpečnostný profil podobný profilu u dospelých. Eplerenón sa neskúmal u pacientov s hypertenziou mladších ako 4 roky, pretože štúdiá u starších pediatrických pacientov preukázala nedostatočnú účinnosť (pozri časť 4.2).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu je 69% po podaní 100 mg perorálnej tablety. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje po približne 1,5 až 2 hodinách. Hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) a plochy pod krivkou (AUC) sú priamo úmerné veľkosti dávky v rozsahu od 10 do 100 mg a menej než priamo úmerné pri dávkach nad 100 mg. Rovnovážny stav sa dosahuje po 2 dňoch. Absorpciu neovplyvňuje príjem potravy.

Distribúcia

Väzba eplerenónu na plazmatické proteíny je cca 50 %, a to hlavne na alfa 1-kyslé glykoproteíny. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave sa odhaduje v rozmedzí 42-90 l. Eplerenón sa neviaže prednostne na erytrocyty.

Biotransformácia

Metabolizmus eplerenónu primárne sprostredkúva CYP3A4. V ľudskej plazme neboli identifikované žiadne aktívne metabolity eplerenónu.

Eliminácia

V moči a v stolici sa v nezmenenej forme vylúči menej ako 5 % dávky eplerenónu. Po podaní jednej perorálnej dávky lieku značeného rádioaktívnou značkou sa približne 32 % dávky vylúčilo do stolice a približne 67 % do moču. Polčas eliminácie eplerenónu je približne 3 až 6 hodín. Zdanlivý plazmatický klírens je cca 10 l/hod.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a rasa

Farmakokinetika eplerenónu v dávkovaní 100 mg raz denne bola sledovaná u starších (≥ 65 rokov), u mužov a žien a u černošskej populácie. Farmakokinetika eplerenónu sa významne nelíšila medzi mužmi a ženami. V rovnovážnom stave mali starší pacienti zvýšené hodnoty C_{max} (22 %) a AUC (45 %) v porovnaní s mladšími (18 až 45 rokov). V rovnovážnom stave boli hodnoty C_{max} o 19 % a AUC o 26 % nižšie u černošskej populácie (pozri časť 4.2.).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický model populácie v prípade koncentrácií eplerenónu z dvoch štúdií s 51 pediatrickými pacientmi s hypertenziou 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 bude podobný ako v prípade dospelých s podobnou telesnou hmotnosťou. U pacientov s nižšou hmotnosťou 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.

Renálna insuficiencia

Farmakokinetika eplerenónu bola skúmaná u pacientov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie a u dialyzovaných pacientov. V porovnaní s kontrolami hodnoty AUC a C_{max} v rovnovážnom stave boli zvýšené o 38 % resp. 24 % u pacientov s ťažkým znížením obličkových funkcií a znížené o 26 % resp. 3 % u dialyzovaných pacientov. Medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu nebola pozorovaná žiadna korelácia. Eplerenón sa nedá eliminovať hemodialýzou (pozri časť 4.4.).

Hepatálna insuficiencia

Farmakokinetika eplerenónu 400 mg bola sledovaná u pacientov so stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene a porovnávaná so zdravými pacientmi. Hodnoty C_{max} a AUC v rovnovážnom stave boli pri eplerenóne zvýšené o 3,6 % resp. 42 % (pozri časť 4.2). Keďže užívanie eplerenónu nebolo skúšané u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, eplerenón je pre túto skupinu pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Zlyhávanie srdca

Farmakokinetika 50 mg eplerenónu bola skúmaná u pacientov so zlyhávaním srdca (klasifikácia štádiom NYHA II – IV). V porovnaní so zdravými pacientmi zodpovedajúceho veku, hmotnosti a pohlavia boli hodnoty AUC a C_{max} v rovnovážnom stave u pacientov so zlyhávaním srdca vyššie o 38 % resp. 30 %. V súlade s týmito výsledkami populačná farmakokinetická analýza eplerenónu u podskupiny pacientov zo štúdie EPHEBUS naznačuje, že klírens eplerenónu u pacientov so zlyhávaním srdca bol podobný ako u zdravých starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa u potkanov a psov pozorovala atrofia prostaty pri hladinách o niečo vyšších, než sú hladiny klinickej expozície. Zmeny na prostate nesúviseli s negatívnymi funkčnými následkami. Klinická relevantnosť týchto zistení nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (typ 101)
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza (typ 2910)
mikrokryštalická celulóza (typ 102)
laurylsíran sodný
mastenec
stearát horečnatý

Obal tablety:

Monohydrát laktózy
hypromelóza (typ 2910)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Eplerenon STADA je dostupný v PVC//hliníkovom blistri.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 50, 90, 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Eplerenon STADA 25 mg filmom obalené tablety: 50/0361/11-S

Eplerenon STADA 50 mg filmom obalené tablety: 50/0362/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022