

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eplerenon Sandoz 25 mg filmom obalené tablety

Eplerenon Sandoz 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg eplerenónu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 33,9 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg eplerenónu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 67,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

25 mg filmom obalené tablety:

Svetložltá okrúhla obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm. Tablety majú vyrazené „E9RN“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

50 mg filmom obalené tablety:

Svetložltá okrúhla obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s priemerom približne 8 mm. Tablety majú vyrazené „E9RN“ na jednej strane a „50“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Pre pacientov so srdcovým zlyhávaním po IM

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg jedenkrát denne. Liečba sa má začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a titrovať k cieľovej dávke 50 mg jedenkrát denne najlepšie počas 4 týždňov, pri kontrole hladiny draslíka v sére (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenónom sa má začať do 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; pričom 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 OD 25 mg OD na 50 mg OD
5,0 – 5,4	udržať	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	znižiť	50 mg OD na 25 mg OD 25 mg OD na 25 mg EOD* 25 mg EOD – prerušiť liečbu
$\geq 6,0$	prerušiť	neaplikovateľné

* EOD = každý druhý deň

OD = jedenkrát 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 dospievajúcich neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2.

Starší ľudia

U starších ľudí 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 s 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 infarkte myokardu (IM). Eplerenón sa má u týchto pacientov používať s opatnosťou.

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

Používanie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) je kontraindikované (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 eplerenónu 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 ľudí (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 renálnou insuficienciou (eGFR < 30 ml za minútu na 1,73 m²).
- Pacienti s ťažkou hepatálnou insuficienciou (stupeň C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí užívajú draslík šetriace diuretiká alebo silné inhibítory CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5).
- Súbežné podanie eplerenónu s kombináciou inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB).

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 štúdii 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 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 EPHEBUS (= 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 opatrnosťou. Eplerenón nie je dialyzovateľný.

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

Eplerenon Sandoz obsahuje laktózu 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 filmom obalenej 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.

Inhibitory ACE, 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 s rizikom 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 liekových interakcií eplerenónu s lítiom sa nerobili. Avšak toxicita lítia bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali lítiom súbežne s diuretikami a inhibítormi ACE (pozri časť 4.4). Eplerenón a lítiom sa nemajú podávať súbežne. 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 súbežne s cyklosporínom a takrolimom. Ak sa cyklosporín a takrolimus majú podávať počas liečby eplerenónom, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nesteroidové antiflogistiká (NSAID)

Liečba s NSAID môže viesť k akútne obličkovému zlyhaniu účinkom priamo na glomerulárnu filtráciu, najmä u rizikových pacientov (starší a/alebo dehydratovaní pacienti). Pacientom, ktorí užívajú eplerenón s NSAID, sa musia pred začatím liečby vyšetriť obličkové funkcie a majú byť dostatočne hydratovaní.

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 eplerenónom, 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 eplerenónom môže potenciálne zvýšiť antihypertenzívny účinok a riziko posturálnej hypotenzie.

Glukokortikoidy, tetrakozaktid

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenónom môže potenciálne znížiť antihypertenzívny 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 digoxínu sa zvýšila o 16 % (90 % IS: 4 % - 30 %) pri súbežnom podávaní s eplerenónom. Zvýšená opatrnosť sa vyžaduje, ak sú dávky digoxínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

Warfarín

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s warfarínom. Zvýšená opatrnosť 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, nepreukázali žiadne významné farmakokinetické interakcie, keď sa tieto lieky podávali súbežne s eplerenónom.

Inhibitory CYP3A4

– Silné inhibitory CYP3A4: Ak sa eplerenón podáva súbežne s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu sa vyskytnúť významné farmakokinetické interakcie. Silný inhibitor 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, itrakonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

– Slabé až stredne silné inhibitory CYP3A4: Súbežné podávanie s erytromycínom, sachnavirom, amiodarónom, diltiazemom, verapamilom alebo flukonazolom viedlo k významným farmakokinetickým interakciám s rádovým zvýšením AUC od 98 % po 187 %. Dávka eplerenónu preto nemá presiahnuť 25 mg denne, ak sa slabé až stredne silné inhibitory CYP3A4 podávajú súbežne s eplerenónom (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 vývin (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 o účinkoch na fertilitu 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 nespôsobuje ospalosť, ani zhoršenie kognitívnych funkcií, ale pri vedení vozidla 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 podobný ako pri placebe.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú tie, u ktorých sa predpokladá súvis s liečbou a ich výskyt prevyšuje výskyt u placeba alebo sú závažné a významne prevyšujú výskyt u placeba, alebo sa pozorovali počas sledovania 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 ($< 1/10\ 000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Menej časté	Pyelonefritída, infekcia, faryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Eozinofília
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4), hypercholesterolémia
	Menej časté	Hyponatriémia, dehydratácia, hypertriglyceridémia
Psychické poruchy	Časté	Nespavosť

Poruchy nervového systému	Časté	Závraty, synkopa, bolesť hlavy
	Menej časté	Hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Zlyhanie ľavej srdcovej komory, fibrilácia predsiení
	Menej časté	Tachykardia
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia
	Menej časté	Arteriálna trombóza končatiny, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie
	Menej časté	Plynatosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, svrbenie
	Menej časté	Hyperhidróza, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové kŕče, bolesť chrbta
	Menej časté	Bolesti kostrového svalstva
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4. a 4.5)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Cholecystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
	Menej časté	Celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	Menej časté	Znížená expresia receptora epidermálneho rastového faktora, zvýšená hladina glukózy v krvi

V štúdií EPHEBUS sa číselne vyskytlo viac prípadov cievnych mozgových príhod v skupine výrazne starších pacientov (≥ 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 štúdií EMPHASIS-HF bol počet prípadov mozgovej príhody u výrazne starších 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 príhod súvisiacich s predávkovaním eplerenónom u ľudí.

Predpokladá sa, že najpravdepodobnejším prejavom predávkovania u ľudí je hypotenzia alebo hyperkaliémia.

Eplerenón sa nedá odstrániť hemodialýzou. 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: antagonisty aldosterónu, ATC kód: C03DA04

Mechanizmus účinku

Eplerenón vykazuje relatívnu selektivitu pri väzbe 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 chronického srdcového zlyhávania (NYHA klasifikácia II – IV), ktoré sa zaoberali dávkovacou škálou eplerenónu, prídanie eplerenónu ku štandardnej liečbe spôsobilo očakávané od dávky závislé zvýšenie aldosterónu. Podobne aj v kardioreálnej podštúdií štúdie EPHEUS liečba eplerenónom viedla k významnému zvýšeniu aldosterónu. Tieto výsledky sú dôkazom blokovania mineralokortikoidových receptorov u pacientov liečených eplerenónom.

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

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

($p < 0,001$). 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 osôb so systolickým srdcovým zlyhávaním a ľahkými symptómami (funkčná trieda NYHA II).

Osoby boli zaradené, ak mali minimálne 55 rokov, mali LVEF ≤ 30 % alebo LVEF ≤ 35 % navyše k dobe trvania 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 rýchlosť 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 osôb na liečbu eplerenónom alebo placebom. Východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), inhibítory ACE (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 osôb (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 % osôb malo implantovateľné defibrilátory alebo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny koncový ukazovateľ, úmrtie z KV príčin alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, sa vyskytoval u 249 osôb (18,3 %) v skupine s eplerenónom a 356 osôb (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 osôb (12,5 %) v skupine s eplerenónom a u 213 osôb (15,5 %) 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 %) osôb v skupine s eplerenónom a 185 (13,5 %) osôb 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 osôb (11,8 %) v skupine s eplerenónom a 96 osôb (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 so 48,4 % pre placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrická populácia

Eplerenón sa neskúmal u pediatrických osôb so srdcovým zlyhávaním.

V 10-týždňovej štúdií detí a dospelých 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 dospelých, ktorá trvala 1 rok, vykonávanej u 149 osôb, bol bezpečnostný profil podobný profilu u dospelých. Eplerenón sa neskúmal u osôb s hypertenziou mladších ako 4 roky, pretože štúdiá 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

Po perorálnom podaní 100 mg tablety je absolútna biologická dostupnosť eplerenónu je 69 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne po 1,5 až 2 hodinách. V dávkach od 10 mg do 100 mg sú maximálne 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. Zdanlivý plazmatický klírens je približne 10 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a rasa

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 100 mg jedenkrát denne sa skúmala u starších pacientov (≥ 65 rokov), u mužov a žien, aj u černochoch. 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 černochoch sa v rovnovážnom stave C_{max} znížila o 19 % a AUC o 26 % (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Populačný farmakokinetický model koncentrácií eplerenónu z dvoch štúdií u 51 pediatrických pacientov s hypertenziou identifikoval, že hmotnosť pacienta mala štatisticky významný účinok na distribučný objem eplerenónu, nemala však účinok na jeho klírens. Očakáva sa, že distribučný objem eplerenónu a maximálna 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 distribučný objem približne o 40 % nižší a očakáva sa, že maximálna 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 to bolo klinicky indikované. Pri týchto dávkach neboli najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u detí a dospievajúcich výrazne vyššie ako tie u dospelých, ktorých liečba sa začala 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 sa v rovnovážnom stave AUC zvýšila o 38 % a C_{max} o 24 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a u dialyzovaných pacientov sa AUC znížila o 26 % a C_{max} o 3 %. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu. Eplerenón nie je dialyzovateľný (pozri časť 4.4).

Hepaticálna 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 Childa-Pugha).

V rovnovážnom stave sa C_{max} eplerenónu zvýšila 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 % a o 30 %, v uvedenom poradí. 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 údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní 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

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická (E 460)
kroskarmelóza, sodná soľ (E 468)
hypromelóza (E 464)
laurylsíran sodný
mastenec (E 553b)
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E 464)
polysorbát 80 (E 433)
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)

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

Filmom obalené tablety sú dostupné v PVC/Al blistroch a vložené v škatuľke.

Veľkosti balenia:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet

Jednotlivé dávky: 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Eplerenon Sandoz 25 mg: 50/0037/16-S
Eplerenon Sandoz 50 mg: 50/0038/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. januára 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. decembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2023