

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aldepla 25 mg
Aldepla 50 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 25 mg tableta obsahuje 35,7 mg monohydrátu laktózy a 0,018 mmol (0,41 mg) sodíka (pozri časť 4.4).

Každá 50 mg tableta obsahuje 71,4 mg monohydrátu laktózy a 0,035 mmol (0,81 mg) sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

25 mg tableta: žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta, s priemerom 6,1 mm a hrúbkou 2,6 mm s označením „E25“ na jednej strane.

50 mg tableta: žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta, s priemerom 8,1 mm a hrúbkou 3,3 mm s označením „E50“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

- ako doplnok štandardnej liečby zahŕňajúcej betablokátory, na zníženie rizika kardiovaskulárnej 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.
- ako doplnok štandardnej optimálnej liečby na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbiditu u dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF \leq 30 %) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Pre pacientov so srdcovým zlyhávaním po infarkte myokardu:

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg raz denne. Liečba má začať dávkou 25 mg raz denne a titrovať k cieľovej dávke 50 mg raz denne, najlepšie počas 4 týždňov, pri kontrole hladiny

draslíka v sére (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenómom sa má začať do 3 – 14 dní po akútnom infarkte myokardu.

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 eplerenómom 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 eplerenómom, 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)	Opatrenie	Úprava dávky
< 5,0	zvýšiť	25 mg EOD* na 25 mg OD 25 mg OD na 50 mg OD
5,0 – 5,4	udržať	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	znižovať	50 mg OD na 25 mg OD 25 mg OD na 25 mg EOD* 25 mg EOD k prerušeniu liečby
≥ 6,0	prerušiť	neaplikovateľné

* EOD = každý druhý deň

OD = raz denne

Ak sa preruší liečba eplerenómom z dôvodu hladiny draslíka v sére ≥ 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 časti 5.1 a 5.2.

Starší ľudia

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére s úpravou dávky 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. Eplerenón sa má u týchto pacientov používať opatrne.

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

Súbežná liečba

V prípade súbežnej liečby stredne silnými inhibítormi CYP3A4, napr. amiodarónom, diltiazemom a verapamilom, sa liečba eplerenónom môže začať úvodnou dávkou 25 mg raz denne. Dávka nesmie 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 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. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5).
- Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB) s eplerenónom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperkaliémia

Pri liečbe eplerenónom sa v súlade s jeho mechanizmom účinku môže vyskytnúť hyperkaliémia. Pri začatí liečby a pri zmene dávky sa u všetkých pacientov musí monitorovať hladina draslíka v sére. Ďalej sa odporúča pravidelné monitorovanie, najmä u pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie, ako sú starší pacienti, pacienti s renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2) a pacienti s diabetom. Použitie draslíkových suplementov sa po začatí liečby eplerenónom neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika hyperkaliémie. Potvrďilo 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. Nemá sa používať kombinácia inhibítora ACE a ARB s eplerenónom (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 Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) u pacientov s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou obmedzené, u tohto malého počtu pacientov sa pozoroval zvýšený výskyt hyperkaliémie. Preto sa títo pacienti majú liečiť s opatrnosťou. Eplerenón nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou 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 ľahkou 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).

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu a nemajú sa podávať pacientom so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

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 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 zvyšovať účinok antihypertenzív a iných diuretík.

ACE inhibítory, blokátory receptorov angiotenzínu (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 interakcií eplerenónu s lítium sa neuskutočnili. Avšak toxicita lítia bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali lítium súbežne s diuretikami a ACE-inhibítormi (pozri časť 4.4). Súbežnému podávaniu eplerenónu a lítia sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, hladina lítia v sére sa musí monitorovať (pozri časť 4.4).

Cyklosporín, takrolimus

Cyklosporín a takrolimus môžu viesť k poškodeniu obličiek a zvýšeniu rizika hyperkaliémie.

Súbežnému používaniu eplerenónu s cyklosporínom alebo takrolimom sa treba vyhnúť.

Ak sa cyklosporín alebo takrolimus má podávať počas liečby eplerenónom, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nesteroidové protizápalové lieky (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 antiflogistík). 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 s eplerenónom zvyšuje riziko hyperkaliémie. Hladina draslíka v sére a obličkové funkcie sa majú monitorovať, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších ľudí.

Alfa-1 blokátory (napr. prazosín, alfuzosín)

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

Tricyklické antidepresíva, neuroleptiká, amifostín, baklofén

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

Glukokortikoidy, tetrakozaktid

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenómom 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 (AUC) digoxínu sa zvýšila o 16 % (90 % IS: 4 % - 30 %) pri jeho súbežnom podávaní s eplerenómom. Zvýšená opatnosť sa vyžaduje, ak sú dávky digoxínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

Warfarín

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

Substráty CYP3A4

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

Inhibítory CYP3A4

– Silné inhibítory CYP3A4: ak sa eplerenón podáva súbežne s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu sa vyskytnúť významné farmakokinetické interakcie. Silný inhibítor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denne) viedol k 441 % zvýšeniu AUC eplerenónu (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie eplerenónu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako sú ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

– Slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4: súbežné podávanie s erytromycínom, sachinavirom, amiodarómom, diltiazemom, verapamilom a flukonazolom viedlo k významným farmakokinetickým interakciám s rádovým zvýšením AUC od 98 % do 187 %. Dávka eplerenónu preto nemá prevýšiť 25 mg denne, ak sa slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4 podávajú súbežne s eplerenómom (pozri časť 4.2).

Induktory CYP3A4

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

Antacidá

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití eplerenónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame nežiaduce udalosti súvisiace s graviditou, embryofetálnym vývojom, pôrodom a postnatálnym vývojom (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 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 potenciál nežiaducich udalostí u dojčat'a je neznámy, treba sa rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo podávanie lieku, pričom sa má zväžiť dôležitosť tejto liečby pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch eplerenónu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Eplerenón nezapríčiňuje ospalosť, zhoršenie kognitívnych funkcií, ale pri vedení vozidiel 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 udalostí zaznamenaných pri eplerenóne podobný ako pri placebe.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú tie, u ktorých sa predpokladá súvis s liečbou a ich výskyt preyšuje výskyt u placeba, alebo sú závažné a významne preyšujú výskyt u placeba, alebo sa pozorovali počas sledovania po uvedení na trh. Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich účinkov z placebom kontrolovaných štúdií s eplerenónom.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
<i>Menej časté</i>	pyelonefritída, infekcia, faryngitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
<i>Menej časté</i>	eozinofília
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
<i>Menej časté</i>	hypotyroidizmus
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
<i>Časté</i>	hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4), hypercholesterolémia
<i>Menej časté</i>	hyponatriémia, dehydratácia, hypertriglyceridémia
<i>Psychické poruchy</i>	
<i>Časté</i>	insomnia
<i>Poruchy nervového systému</i>	

Časté	synkopa, závrat, bolesť hlavy
Menej časté	hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	zlyhanie ľavej komory, fibrilácia predsiení
Menej časté	tachykardia
Poruchy ciev	
Časté	hypotenzia
Menej časté	trombóza ciev dolných končatín, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	hnačka, nauzea, zápcha, vracanie
Menej časté	plynatosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka, pruritus
Menej časté	angioedém, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	svalové kŕče, bolesť chrbta
Menej časté	muskuloskeletálna bolesť
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 močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Menej časté	znížená expresia receptora epidermálneho rastového faktora, zvýšená hladina glukózy v krvi

V štúdiu EPHECUS sa číselne vyskytlo viac prípadov cievnych mozgových príhod v skupine veľmi 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 štúdiu EMPHASIS-HF bol počet prípadov mozgovej príhody u veľmi 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 je hypotenzia alebo hyperkaliémia. Eplerenón sa nedá odstrániť dialýzou. Bolo dokázané, že sa eplerenón 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 kardiovaskulárnych 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, pridanie eplerenónu ku štandardnej liečbe spôsobilo očakávané od dávky závislé zvýšenie aldosterónu. Podobne aj v kardiorenálnej podštúdií štúdie EPHESES liečba eplerenónom viedla k významnému zvýšeniu aldosterónu. Tieto výsledky sú dôkazom blokovania mineralokortikoidových receptorov v tejto populácii.

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

V štúdi EPHESES 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 % účastníkov a v skupine s placebom 16,7 % účastníkov, zatiaľ čo 26,7 % účastníkov v skupine s eplerenónom a 30 % účastníkov v skupine s placebom zomrelo alebo bolo hospitalizovaných z KV dôvodov. V štúdi EPHESES teda eplerenón znížil riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny o 15 % (RR 0,85; 95 % IS: 0,75 - 0,96; $p = 0,008$) v porovnaní s placebom, primárne znížením 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, resp. KV mortality/hospitalizácie bolo 2,3 %, resp. 3,3 %. Klinická účinnosť sa preukázala predovšetkým u pacientov, ktorí mali pri začatí liečby eplerenónom menej ako 75 rokov. Prínos tejto liečby u pacientov starších ako 75 rokov je nejasný. V porovnaní s placebom sa klasifikácia funkčného stupňa NYHA zlepšila, resp. ostala nezmenená u štatisticky významne vyššieho počtu pacientov, ktorí dostávali eplerenón. Výskyt hyperkaliémie bol v skupine s eplerenónom 3,4 % 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 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 intervalu eplerenónom.

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

Účastníci boli zaradení, ak mali minimálne 55 rokov, mali LVEF $\leq 30\%$ alebo LVEF $\leq 35\%$ 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, ktorá bola zvýšená po 4 týždňoch na 50 mg jedenkrát denne, ak sérová hladina draslíka bola $< 5,0$ mmol/l. Prípadne, keď bola odhadovaná glomerulárna filtrácia (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 účastníkov na liečbu eplerenónom alebo placebo. Východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), ACE inhibítory (78 %), blokátory receptora angiotenzínu II (19 %), betablokátory (87 %), antitrombotickú liečbu (88 %), hypolipidemiká (63 %) a digitálisové glykozidy (27 %). Priemerný LVEF bol $\sim 26\%$ a priemerná dĺžka QRS bola ~ 122 ms. Väčšina pacientov (83,4 %) bola v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z dôvodu KV príčin, pričom približne 50 % z nich z dôvodu srdcového zlyhávania. Približne 20 % 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 (15,5 %) účastníkov 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 %) účastníkov 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 (7,2 %) účastníkov v placebovej skupine ($p < 0,001$). Hypokaliémia, definovaná ako hladiny sérového draslíka $< 4,0$ mmol/l, bola štatisticky nižšia pri eplerenóne v porovnaní s placebo (38,9 % pre eplerenón v porovnaní so 48,4 % pre placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrická populácia

Eplerenón sa neskúmal u detí a dospelých so srdcovým zlyhávaním.

V 10-týždňovej štúdiu u 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 štúdiu a v štúdiu bezpečnosti u detí a dospelých, ktorá trvala 1 rok, vykonávanej u 149 pacientov, bol bezpečnostný profil podobný profilu u dospelých. Eplerenón sa neskúmal u účastníkov 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 sa neskúmal.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu je 69 % po perorálnom podaní 100 mg tablety. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu asi 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 raz 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

Farmakokinetický model populácie v prípade koncentrácií eplerenónu z dvoch štúdií u 51 pediatrických pacientov s hypertenziou identifikoval, že hmotnosť pacienta mala štatisticky významný účinok na objem distribuovaného eplerenónu, no nemala účinok na jeho klírens. Očakáva 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 distribučný 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 indikovaná. Pri týchto dávkach neboli najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u detí a dospievajúcich výrazne vyššie ako tie u dospelých, ktorých liečba sa začala 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 a C_{max} zvýšili o 38 % a o 24 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a znížili sa o 26 % a o 3 % u dialyzovaných pacientov, v uvedenom poradí. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu. Eplerenón nie je dialyzovateľný (pozri časť 4.4).

Hepatálna insuficiencia

V porovnaní so zdravými osobami 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 v tejto skupine 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 farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (typ A)
hypromelóza (Benecel E3)
mastenec
stearát horečnatý

Obal tablety:

Opadry žltá:

makrogol/PEG 6000
HPMC 2910/hypromelóza 5cP
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

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

Biele nepriehľadné PVC/hliníkové blistre obsahujúce 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Aldepla 25 mg: 50/0275/15-S

Aldepla 50 mg: 50/0276/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. júla 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2022