

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Carditrust 25 mg filmsko obložene tablete

Carditrust 50 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mg eplerenona.

Ena tableta vsebuje 50 mg eplerenona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 25 mg tableta vsebuje 35,7 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Ena 50 mg tableta vsebuje 71,4 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

25 mg tableta: svetlo rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, s premerom približno 6 mm. Tablete imajo vtisnjeno oznako "E9RN" na eni strani in "25" na drugi strani.

50 mg tableta: svetlo rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, s premerom približno 8 mm. Tablete imajo vtisnjeno oznako "E9RN" na eni strani in "50" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Carditrust je indicirano:

- poleg standardnega zdravljenja, vključno z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, za zmanjšanje tveganja za kardiovaskularno umrljivost in obolevnost pri stabilnih bolnikih z disfunkcijo levega prekata (LVEF  $\leq$  40 %) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja po nedavnem miokardnem infarktu.
- poleg optimalnega standardnega zdravljenja za zmanjšanje tveganja za kardiovaskularno umrljivost in obolevnost pri odraslih bolnikih s (kroničnim) srčnim popuščanjem v razredu II po NYHA (*New York Heart Association*) in sistolično disfunkcijo levega prekata (LVEF  $\leq$  30 %) (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Za individualno prilagoditev odmerka sta na voljo jakosti 25 mg in 50 mg. Največji priporočeni odmerek je 50 mg na dan.

*Za bolnike s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu:*

Priporočeni vzdrževalni odmerek eplerenona je 50 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti z odmerkom 25 mg enkrat na dan in ga titrirati do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan po možnosti v 4 tednih, upoštevaje koncentracijo kalija v serumu (glejte preglednico 1). Zdravljenje z eplerenomom je po navadi treba začeti v 3 do 14 dneh po akutnem miokardnem infarktu.

*Za bolnike s (kroničnim) srčnim popuščanjem v II. razredu po NYHA:*

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v II. razredu po NYHA je treba zdravljenje začeti z odmerkom 25 mg enkrat na dan in ga titrirati do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan po možnosti v 4 tednih, upoštevaje koncentracijo kalija v serumu (glejte preglednico 1 in poglavje 4.4).

Zdravljenja z eplerenonom se ne sme začeti pri bolnikih, ki imajo kalij v serumu  $> 5,0$  mmol/l (glejte poglavje 4.3).

Koncentracijo kalija v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja z eplerenonom, v prvem tednu in po enem mesecu zdravljenja in po spremembi odmerka. Pozneje je treba kalij v serumu meriti redno, kot je potrebno.

Po začetku zdravljenja je treba odmerek prilagajati glede na koncentracijo kalija v serumu, kot prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1: Preglednica za prilagajanje odmerka po uvedbi

Kalij v serumu (mmol/l)	Ukrepanje	Prilagoditev odmerka
$< 5,0$	zvišanje	25 mg vsak drugi dan na 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan na 50 mg enkrat na dan
5,0 – 5,4	ohranitev	brez prilagoditve odmerka
5,5 – 5,9	znižanje	50 mg enkrat na dan na 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan na 25 mg vsak drugi dan 25 mg vsak drugi dan na prekinitev
$\geq 6,0$	prekinitev	N/P

Po prekinitvi uporabe eplerenona, ker je koncentracija kalija v serumu  $\geq 6,0$  mmol/l je mogoče eplerenon znova začeti uporabljati z odmerkom 25 mg vsak drugi dan, ko se koncentracija kalija zmanjša pod 5,0 mmol/l.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost eplerenona pri otrocih in mladostnikih nista dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil glede odmerjanja ni.

#### *Starostniki*

Starejšim bolnikom začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Zaradi starostnega zmanjšane delovanja ledvic imajo starejši bolniki večje tveganje za hiperkaliemijo. To tveganje se lahko dodatno poveča, če so prisotne sočasne bolezni, ki jih spremlja večja sistemska izpostavljenost, še zlasti blaga do zmerna okvara jeter. Priporočljive so redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Priporočljive so redne kontrole kalija v serumu s prilagoditvijo odmerka v skladu s preglednico 1.

Pri bolniki z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-60 ml/min) je treba zdravljenje začeti z odmerkom 25 mg vsak drugi dan, odmerek pa je treba prilagoditi glede na koncentracijo kalija (glejte preglednico 1). Priporočljive so redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 50$  ml/min s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu ni. Pri teh bolnikih je treba eplerenon uporabljati previdno.

Uporaba odmerkov nad 25 mg na dan pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 50$  ml/min ni raziskana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je uporaba eplerenona kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eplerenon se ne dializira.

### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Sistemska izpostavljenost eplerenonu je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter večja, zato je takšnim bolnikom priporočljivo pogosto in redno kontrolirati kalij v serumu, še zlasti starejšim bolnikom (glejte poglavje 4.4).

### *Sočasno zdravljenje*

V primeru sočasnega zdravljenja z blagimi do zmernimi zaviralci CYP3A4, npr. amjodaronom, diltiazemom in verapamilom, je zdravljenje mogoče začeti z odmerkom 25 mg enkrat na dan. Odmerek ne sme preseči 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Zdravilo Carditrust se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s koncentracijo kalija v serumu  $> 5,0$  mmol/l na začetku zdravljenja.
- Bolniki s hudo insuficienco ledvic (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Bolniki s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).
- Bolniki, zdravljeni z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itakonazolom, ketokonazolom, ritonavirjem, nelfinavirjem, klaritromicinom, telitromicinom ali nefazodonom) (glejte poglavje 4.5).
- Hkratno zdravljenje s kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonista angiotenzina II z eplerenonom.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Hiperkaliemija*

V skladu z mehanizmom delovanja eplerenona se lahko med njegovo uporabo pojavi hiperkaliemija. Koncentracijo kalija v serumu je treba kontrolirati pri vseh bolnikih na začetku zdravljenja in po spremembi odmerka. Pozneje so redne kontrole še zlasti priporočljive pri bolnikih s tveganjem za hiperkaliemije, na primer pri starejših bolnikih, bolnikih z insuficienco ledvic (glejte poglavje 4.2) in bolnikih s sladkorno boleznijo. Po začetku zdravljenja z eplerenonom ni priporočljivo uporabljati dodatkov kalija, ker obstaja večje tveganje za hiperkaliemijo. Ugotovljeno je, da zmanjšanje odmerka eplerenona zmanjša koncentracijo kalija v serumu. V eni izmed študij so ugotovili, da dodatek hidroklorotiazida pri zdravljenju z eplerenonom odpravi zvišane vrednosti kalija v serumu.

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča, če se eplerenon uporablja skupaj s kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonista receptorjev angiotenzina II. Eplerenona se ne sme uporabljati hkrati s kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonista receptorjev angiotenzina II (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z diabetično mikroalbuminurijo, je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija. Tveganje za hiperkaliemijo se z zmanjševanjem delovanja ledvic povečuje. Podatkov iz študije EPHEBUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) o bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo je sicer malo, toda pri teh maloštevilnih bolnikih so opazili večje pojavljanje hiperkaliemije. Zato je takšne bolnike treba zdraviti previdno. Eplerenon se ne odstrani s hemodializo.

### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pugh-ovi lestvici) niso opazili zvečanja koncentracije kalija v serumu nad 5,5 mmol/l. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je treba kontrolirati koncentracijo elektrolitov. Uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni raziskana, zato je pri takšnih bolnikih kontraindiciran (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

*Induktorji CYP3A4*

Sočasna uporaba eplerenona z močnimi induktorji CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

*Litiju, ciklosporinu in takrolimusu* se je treba med zdravljenjem z eplerenonom izogibati (glejte poglavje 4.5).

*Laktoza*

Tablete vsebujejo laktozo, zato jih ne smejo jemati bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Farmakodinamično medsebojno delovanje

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem in dodatki kalija*

Zaradi tveganja za hiperkaliemijo eplerenona ne smejo dobivati bolniki, zdravljeni z drugimi diuretiki, ki varčujejo s kalijem, ali dodatki kalija (glejte poglavje 4.3). Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, lahko povečajo tudi učinek antihipertenzivnih zdravil in drugih diuretikov.

*Zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II*

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča, če se eplerenon uporablja v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE) in/ali antagonistom receptorjev angiotenzina II. Priporočljive so skrbne kontrole koncentracije kalija v serumu in delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih, ki imajo tveganje za okvarjeno delovanje ledvic, npr. starejši bolniki. Ne sme se uporabljati trojne kombinacije zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonista receptorjev angiotenzina II skupaj z eplerenonom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

*Litij*

Študij medsebojnega delovanja eplerenona in litija niso izvedli. O toksičnosti litija so poročali pri bolnikih, ki so prejeli litij sočasno z diuretiki in zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4). Sočasni uporabi eplerenona in litija se je treba izogibati. Če je takšna kombinacija potrebna, je treba kontrolirati koncentracijo litija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

*Ciklosporin, takrolimus*

Ciklosporin in takrolimus lahko povzročita okvaro delovanja ledvic in povečata tveganje za hiperkaliemijo. Sočasni uporabi eplerenona in ciklosporina ali takrolimusa se je treba izogibati. Če je potrebna, je priporočljivo natančno spremljanje kalija v serumu in delovanja ledvic, če bosta med zdravljenjem z eplerenonom uporabljena ciklosporin oz. takrolimus (glejte poglavje 4.4).

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ)*

Zdravljenje z NSPVZ lahko z neposrednim delovanjem na glomerularno filtracijo povzroči akutno odpoved ledvic, še zlasti pri ogroženih bolnikih (starejši in/ali dehidrirani bolniki). Bolniki, ki prejema eplerenon in NSPVZ, morajo biti ustrezno hidrirani in jim je treba pred začetkom zdravljenja kontrolirati delovanje ledvic.

*Trimetoprim*

Sočasna uporaba trimetoprima z eplerenonom poveča tveganje za hiperkaliemijo. Potrebne so kontrole kalija v serumu in delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših osebah.

*Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa 1 (npr. prazosin, alfuzosin)*

Med uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa 1 v kombinaciji z eplerenonom obstaja možnost za večji hipotenziven učinek in/ali posturalno hipotenzijo. Med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa 1 je bolnika priporočljivo klinično kontrolirati glede posturalne hipotenzije.

*Triciklični antidepresivi, nevroleptiki, amifostin, baklofen*

Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom lahko poveča antihipertenzivne učinke in tveganje za posturalno hipotenzijo.

#### *Glukokortikoidi, tetrakosaktid*

Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom lahko zmanjša antihipertenzivne učinke (zadrževanje natrija in tekočine).

#### Farmakokinetično medsebojno delovanje

Študije *in vitro* kažejo, da eplerenon ne zavira izoencimov CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ali CYP3A4. Eplerenon ni ne substrat ne zaviralec P-glikoproteina.

#### *Digoksin*

Pri sočasni uporabi z eplerenonom se sistemska izpostavljenost (AUC) digoksinu poveča za 16 % (90-% IZ: 4 %–30 %). Kadar digoksin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja, je potrebna previdnost.

#### *Varfarin*

Z varfarinom niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj. Previdnost je potrebna, če je odmerek varfarina blizu zgornje meje terapevtskega območja.

#### *Substrati CYP3A4*

Rezultati farmakokinetičnih študij s preskusnimi substrati CYP3A4, tj. midazolamom in cisapridom, niso pokazali pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, če sta bili ti zdravili uporabljeni sočasno z eplerenonom.

#### *Zaviralci CYP3A4*

- Močni zaviralci CYP3A4: Pomembna farmakokinetična medsebojna delovanja se lahko pojavijo, če se eplerenon uporablja sočasno z zdravili, ki zavirajo encim CYP3A4. Močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrat na dan) je povzročil 441 % povečanje AUC eplerenona (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba eplerenona in močnih zaviralcev CYP3A4, na primer ketokonazola, itrakonazola, ritonavirja, neflnavirja, klaritromicina, telitromicina ali nefazodona, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- Blagi do zmerni zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba z eritromicinom, sakvinavirjem, amjodaronom, diltiazemom, verapamilom ali flukonazolom je povzročila pomembno farmakokinetično medsebojno delovanje z velikostnim redom povečanja AUC od 98 % do 187 %. Če so sočasno z eplerenonom uporabljeni blagi ali zmerni zaviralci CYP3A4, odmerek eplerenona ne sme preseči 25 mg (glejte poglavje 4.2).

#### *Induktorji CYP3A4*

Sočasna uporaba šentjanževke (ki je močan induktor CYP3A4) in eplerenona je povzročila zmanjšanje AUC eplerenona za 30 %. Z močnejšimi induktorji CYP3A4, kakršen je rifampicin, se lahko pojavi izrazitejša zmanjšanje AUC eplerenona. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) z eplerenonom ni priporočljiva zaradi tveganja za zmanjšanje učinkovitosti eplerenona (glejte poglavje 4.4).

#### *Antacidi*

Na podlagi rezultatov farmakokinetične klinične študije med sočasno uporabo antacidov in eplerenona ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O uporabi eplerenona pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih neželenih učinkov, kar zadeva nosečnost, embriofetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju eplerenona nosečnicam je potrebna previdnost.

### Dojenje

Ni znano, ali se eplerenon po peroralni uporabi pri človeku izloča v materinem mleku. Predklinični podatki kažejo, da so eplerenon in/ali njegovi presnovki pri podganah prisotni v mleku, podganji mladiči izpostavljeni na ta način, pa so se razvijali normalno. Zaradi neznane možnosti za neželene učinke pri dojenem otroku se je treba odločiti ali za opustitev dojenja ali za opustitev zdravila, upošteva se pomen zdravila za mater.

### Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o plodnosti pri človeku.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu eplerenona na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Eplerenon ne povzroča zaspanosti ali poslabšanja kognitivnih funkcij, toda v zvezi z vožnjo in upravljanjem s stroji je treba upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica.

## **4.8 Neželeni učinki**

V dveh študijah (EPHESUS [*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*] in EMPHASIS-HF [*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*]) je bila celotna pogostnost neželenih učinkov, opisanih z eplerenonom, podobna kot pri placebu.

Spodaj opisani neželeni učinki so tisti, pri katerih obstaja sum na povezanost z zdravilom in jih je več kot pri placebu, so resni in jih je bistveno več kot pri placebu, ali so bili opaženi med spremljanjem po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti.

*Pogostnosti so opredeljene kot:*

*zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )*

*pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )*

*občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )*

*redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )*

*zelo redki ( $< 1/10.000$ )*

*neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

### Infekcijske in parazitske bolezni

*Občasni:* pielonefritis, okužba, faringitis

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Občasni:* eozinofilija

### Bolezni endokrinega sistema

*Občasni:* hipotiroidizem

### Presnovne in prehranske motnje

*Pogosti:* hiperkaliemija (glejte poglavji 4.3 in 4.4), hiperholesterolemija

*Občasni:* hiponatriemija, dehidracija, hipertrigliceridemija

### Psihiatrične motnje

*Pogosti:* nespečnost

### Bolezni živčevja

*Pogosti:* omotica, sinkopa, glavobol

*Občasni:* hipestezija

### Srčne bolezni

*Pogosti:* popuščanje levega prekata, atrijska fibrilacija  
*Občasni:*, tahikardija

#### Žilne bolezni

*Pogosti:* hipotenzija  
*Občasni:* arterijska tromboza okončine, ortostatska hipotenzija

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Pogosti:* kašelj

#### Bolezni prebavil

*Pogosti:* driska, navzea, zaprtje, bruhanje  
*Občasni:*, flatulenca

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Občasni:* holecistitis

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* izpuščaj, srbenje  
*Občasni:* hiperhidroza, angioedem

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Pogosti:* spazem mišic, bolečine v hrbtu  
*Občasni:* mišično-skeletna bolečina

#### Bolezni sečil

*Pogosti:* okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

#### Motnje reprodukcije in dojk

*Občasni:* ginekomastija

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* astenija  
*Občasni:* splošno slabo počutje

#### Preiskave

*Pogosti:* zvišanje vrednosti sečnine v krvi, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi  
*Občasni:* zmanjšanje receptorjev za epidermalni rastni dejavnik, zvišanje vrednosti glukoze v krvi

V študiji EPHESUS je bilo številsko več primerov možganske kapi med najstarejšimi bolniki (starost  $\geq 75$  let). Vendar pa se pojavljanje možganske kapi v skupini z eplerenonom (30) ni statistično značilno razlikovalo od pojavljanja v skupini s placebom (22). V študiji EMPHASIS-HF je bilo med zelo starimi preiskovanci (starost  $\geq 75$  let) v skupini z eplerenonom 9 primerov možganske kapi, v skupini s placebom pa 8 primerov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri ljudeh ni opisanih primerov neželenih učinkov, povezanih s prevelikim odmerjanjem eplerenona. Predvidoma najverjetnejša znaka prevelikega odmerka pri človeku bi bila hipotenzija in hiperkalemija. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo. Dokazano je, da se eplerenon v veliki

meri veže na oglje. Če bi se pojavila simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Če se pojavi hiperkaliemija, je treba uvesti standardno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti aldosteronskih receptorjev, oznaka ATC: C03DA04

#### Mehanizem delovanja

V primerjavi z vezavo na rekombinantne humane receptorje za glukokortikoide, progesterone in androgene se eplerenon razmeroma selektivno veže na rekombinantne humane receptorje za mineralokortikoide. Eplerenon prepreči vezavo aldosterona, ključnega hormona sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA), ki je vključen v uravnavanje krvnega tlaka in patofiziologijo kardiovaskularnih bolezni.

#### Farmakodinamični učinki

Ugotovljeno je, da eplerenon povzroči trajen porast renina v plazmi in aldosterona v serumu; to se sklada z zavrtjem negativne regulatorne povratne zveze aldosterona na izločanje renina. Posledično povečanje aktivnosti renina v plazmi in koncentracije aldosterona v obtoku ne odpravi učinkov eplerenona.

V študijah razpona odmerkov pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (razredi od II do IV po NYHA) je dodatek eplerenona standardnemu zdravljenju povzročil pričakovano od odmerka odvisno zvišanje vrednosti aldosterona. Podobno je v kardiorenalni podštudiji študije EPHESUS zdravljenje z eplerenonom bistveno zvišalo vrednost aldosterona. Ti rezultati potrjujejo blokado receptorjev za mineralokortikoide v tej populaciji.

Eplerenon so raziskali v študiji učinkovitosti in preživetja pri bolnikih s srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu (EPHESUS). Študija EPHESUS je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana 3-letna študija 6.632 preiskovancev z akutnim miokardnim infarkt (MI), disfunkcijo levega prekata (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata [LVEF]  $\leq 40\%$ ) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja. V obdobju 3 do 14 dni (mediano: 7 dni) po akutnem MI so preiskovanci dobili eplerenon ali placebo poleg standardnega zdravljenja. Začetni odmerek je bil 25 mg enkrat na dan in je bil titriran do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan po 4 tednih, če je bil kalij v serumu  $< 5,0$  mmol/l. Med študijo so preiskovanci prejemali standardno zdravljenje, vključno z acetilsalicilno kislino (92 %), zaviralci ACE (90 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (83 %), nitrati (72 %), diuretiki Henleyeve zanke (66 %) ali zaviralci HMG CoA reduktaze (60 %).

V študiji EPHESUS sta bila primarno opazovana dogodka umrljivost zaradi vseh vzrokov in kombinirani opazovani dogodek kardiovaskularne smrti ali kardiovaskularne hospitalizacije. Umrlo je (zaradi vseh vzrokov) 14,4 % preiskovancev, razvrščenih na eplerenon, in 16,7 % preiskovancev, razvrščenih na placebo, kombinirani opazovani dogodek kardiovaskularne smrti ali hospitalizacije pa se je pojavil pri 26,7 % preiskovancev, razvrščenih na eplerenon, in pri 30,0 % preiskovancev, razvrščenih na placebo. Tako je eplerenon v študiji EPHESUS v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za smrt zaradi katerega koli vzroka za 15 % (relativno tveganje 0,85, 95 % IZ: 0,75-0,96,  $p = 0,008$ ), predvsem zaradi zmanjšanja kardiovaskularne (KV) umrljivosti. Eplerenon je tveganje za KV smrt ali KV hospitalizacijo zmanjšal za 13 % (relativno tveganje 0,87, 95 % IZ: 0,79-0,95,  $p = 0,002$ ). Absolutno zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov je znašalo 2,3 % in za KV umrljivost/hospitalizacijo 3,3 %. Klinična učinkovitost se je pokazala zlasti v primeru, da je bilo zdravljenje z eplerenonom uvedeno pri preiskovancih, mlajših od 75 let. Koristi zdravljenja pri preiskovancih, starejših od 75 let, niso jasne. Izboljšanje ali ohranitev funkcijske razvrstitve po NYHA so v primerjavi s placebom zabeležili pri statistično značilno večjem deležu preiskovancev, ki so dobivali eplerenon. Incidenca hiperkaliemije je bila 3,4 % v skupini z eplerenonom in 2,0 % v skupini

s placebom ( $p < 0,001$ ). Incidenca hipokaliemije je bila 0,5 % v skupini z eplerenonom in 1,5 % v skupini s placebom ( $p < 0,001$ ).

Pri 147 zdravih preiskovancih, pri katerih so v farmakokinetičnih študijah ocenjevali elektrokardiografske spremembe, niso opazili doslednih učinkov eplerenona na srčno frekvenco, trajanje intervala QRS ali intervalov PR ali QT.

V preskušanju EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) so raziskovali učinek eplerenona, dodanega standardnemu zdravljenju, na izide pri preiskovancih s sistoličnim srčnim popuščanjem in blagimi simptomi (funkcijski razred II po NYHA).

Preiskovanci so bili vključeni v preskušanje, če so bili stari vsaj 55 let, so imeli iztisni delež levega prekata (LVEF)  $\leq 30$  % ali LVEF  $\leq 35$  % in trajanje QRS  $> 130$  milisekund ter so bili hospitalizirani bodisi zaradi kardiovaskularnih (KV) vzrokov 6 mesecev pred vključitvijo bodisi so imeli koncentracijo natriuretičnega peptida tipa B (BNP) v plazmi vsaj 250 pg/ml ali koncentracijo N-terminalnega pro-BNP v plazmi vsaj 500 pg/ml pri moških (750 pg/ml pri ženskah). Zdravljenje z eplerenonom so začeli z odmerkom 25 mg enkrat na dan, odmerek pa so po 4 tednih povečali na 50 mg enkrat na dan, če je bila koncentracija kalija v serumu  $< 5,0$  mmol/l. Po drugi strani so pri preiskovancih z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zdravljenje z eplerenonom začeli z odmerkom 25 mg vsak drugi dan s povečanjem na 25 mg enkrat na dan.

Skupno je bilo 2.737 preiskovancev (dvojno slepo) randomiziranih na skupino, ki je prejela eplerenon ali placebo, vključno z osnovnim zdravljenjem z diuretiki (85 %), zaviralci ACE (78 %), antagonisti receptorjev angiotenzina II (19 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (87 %), antitrombotiki (88 %), zdravili za zniževanje lipidov (63 %) in digitalisovimi glikozidi (27 %). Povprečna vrednost LVEF je bil ~26 % in povprečno trajanje intervala QRS ~122 milisekund. Večina preiskovancev (83,4 %) je bila predhodno hospitalizirana zaradi KV razlogov v 6 mesecih pred randomizacijo, približno 50 % od teh zaradi srčnega popuščanja. Približno 20 % preiskovancev je imelo implantabilne defibrilatorje ali srčno resinhronizacijsko zdravljenje.

Primarni opazovani dogodek, smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov ali hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja, se je pojavil pri 249 preiskovancih (18,3 %) v skupini z eplerenonom in pri 356 preiskovancih (25,9 %) v skupini s placebom (relativno tveganje 0,63, 95 % IZ: 0,54-0,74,  $p < 0,001$ ). Vpliv eplerenona na izid primarnega opazovanega dogodka se je skladal po vseh vnaprej opredeljenih podskupinah.

Do sekundarnega opazovanega dogodka, umrljivost zaradi kateregakoli vzroka, je prišlo pri 171 preiskovancih (12,5 %) v skupini z eplerenonom in 213 preiskovancih (15,5 %) v skupini s placebom (relativno tveganje 0,76, 95 % IZ: 0,62-0,93,  $p = 0,008$ ). Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov so zabeležili pri 147 preiskovancih (10,8 %) v skupini z eplerenonom in pri 185 preiskovancih (13,5 %) v skupini s placebom (relativno tveganje 0,76, 95 % IZ: 0,61-0,94,  $p = 0,01$ ).

Med študijo so hiperkaliemijo (koncentracija kalija v serumu  $> 5,5$  mmol/l) zabeležili pri 158 preiskovancih (11,8 %) v skupini z eplerenonom in pri 96 preiskovancih (7,2 %) v skupini s placebom ( $p < 0,001$ ). Število primerov hipokaliemije, definirane kot raven kalija v serumu  $< 4,0$  mmol/l, je bilo statistično manjše v skupini, ki je prejela eplerenon, v primerjavi s placebom (38,9 % pri eplerenonu v primerjavi z 48,4 % pri placebo,  $p < 0,0001$ ).

#### Pediatrična populacija:

Uporabo eplerenona niso raziskali pri pediatričnih preiskovancih s srčnim popuščanjem.

V 10-tedenski študiji pediatričnih preiskovancev s hipertenzijo (starostni razpon od 4 do 17 let,  $n = 304$ ) eplerenon v odmerkih (od 25 mg do 100 mg na dan), ki so povzročili podobno izpostavljenost kot pri odraslih, ni učinkovito znižal krvnega tlaka. V tej študiji in v 1-letni pediatrični študiji varnosti pri 149 preiskovancih je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih. Uporabo eplerenona niso raziskali

pri preiskovancih s hipertenzijo, mlajših od 4 let, ker študija pri starejših pediatričnih preiskovancih ni pokazala učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Raziskali niso nobenega (dolgoročnega) učinka na hormonsko stanje pediatričnih preiskovancev.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost eplerenona je 69 % po uporabi 100-miligramske peroralne tablete. Največja koncentracija v plazmi je dosežena po približno 2 urah. Največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) in površina pod krivuljo (AUC) sta pri odmerkih od 10 do 100 mg sorazmerni odmerku, ob odmerkih nad 100 mg pa manjši od sorazmerja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh. Hrana ne vpliva na absorpcijo.

### Porazdelitev

Vezava eplerenona na beljakovine v plazmi je približno 50 %. Eplerenon je vezan predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein. Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 50 ( $\pm$ 7) litrov. Eplerenon se ne veže prednostno na rdeče krvne celice.

### Biotransformacija

Presnova eplerenona poteka predvsem preko CYP3A4. V človeški plazmi niso našli aktivnih presnovkov eplerenona.

### Izločanje

Manj kot 5 % odmerka eplerenona se izloči kot nespremenjeno zdravilo z urinom in blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega zdravila se je približno 32 % odmerka izločilo z blatom in približno 67 % z urinom. Razpolovni čas izločanja eplerenona je približno 3 do 5 ur. Navidezni plazemski očistek je približno 10 l/uro.

### Posebne populacije

#### *Starost, spol in rasa*

Farmakokinetiko eplerenona v odmerku 100 mg enkrat na dan so proučili pri starejših bolnikih ( $\geq$  65 let), pri ženskah in moških in pri črni rasi. Farmakokinetika eplerenona se med moškimi in ženskami ni značilno razlikovala. V stanju dinamičnega ravnovesja so imeli starejši bolniki večjo  $C_{max}$  (22 %) in večjo AUC (45 %) kot mlajši (18 do 45 let). Pri črni rasi je bila  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 19 % nižja in AUC 26 % nižja (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

Populacijski farmakokinetični model za koncentracijo eplerenona iz dveh študij pri 51 pediatričnih preiskovancih s hipertenzijo, starih od 4 do 16 let, je pokazal statistično pomemben vpliv bolnikove telesne mase na volumen porazdelitve eplerenona, ne pa na njegov očistek. Volumen porazdelitve eplerenona in največja izpostavljenost sta pri težjih pediatričnih bolnikih predvidoma podobna kot pri odraslih s podobno telesno maso; pri lažjih 45-kg bolnikih je volumen porazdelitve približno 40 % manjši, največja izpostavljenost pa je predvidoma večja kot pri tipičnem odraslem. Zdravljenje z eplerenonom so pri pediatričnih bolnikih začeli s 25 mg enkrat na dan; odmerek so po 2 tednih povečali na 25 mg dvakrat na dan in nato na 50 mg dvakrat na dan, če je bilo klinično potrebno. Pri teh odmerkih največje opažene koncentracije eplerenona pri pediatričnih bolnikih niso bile bistveno večje kot pri odraslih, pri katerih se je zdravljenje začelo s 50 mg enkrat na dan.

#### *Insuficienca ledvic*

Farmakokinetiko eplerenona so ocenili pri bolnikih z različnimi stopnjami insuficience ledvic in pri bolnikih na hemodializi. V primerjavi s kontrolnimi preiskovanci je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic AUC za 38 % večja in  $C_{max}$  za 24 % večja, pri bolnikih na hemodializi pa je bila AUC 26 % manjša in  $C_{max}$  3 % manjša. Med plazemskim očistkom eplerenona in očistkom kreatinina niso ugotovili korelacije. Eplerenon se ne odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

*Insuficienca jeter*

Farmakokinetiko 400 mg eplerenona so raziskali pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) in so jo primerjali z zdravimi preiskovanci. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila vrednost  $C_{max}$  eplerenona za 3,6 % višja in njegova AUC za 42 % večja (glejte poglavje 4.2). Ker uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni raziskana, je eplerenon v tej skupini bolnikov kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

*Srčno popuščanje*

Farmakokinetiko 50 mg eplerenona so proučili pri bolnikih s srčnim popuščanjem (v razredih od II do IV po NYHA). V primerjavi z zdravimi preiskovanci, usklajenimi po starosti, telesni masi in spolu, je bila pri bolnikih s srčnim popuščanjem AUC v stanju dinamičnega ravnovesja večja za 38 %,  $C_{max}$  pa za 30 %. Skladno s temi rezultati je populacijska farmakokinetična analiza eplerenona na podlagi podskupine bolnikov v študiji EPHEBUS pokazala, da je očistek eplerenona pri bolnikih s srčnim popuščanjem podoben kot pri zdravih starejših preiskovancih.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah in psih opazili atrofijo prostate ob izpostavljenosti, ki je bila malenkost večja od klinične izpostavljenosti. Sprememb na prostati niso spremljale neugodne funkcijske posledice. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI****6.1 Seznam pomožnih snovi**Jedro tablete

laktoza monohidrat  
 celuloza, mikrokristalna (E460)  
 premreženi natrijev karmelozat (E468)  
 hipromeloza (E464)  
 natrijev lavrilsulfat  
 smukec (E553b)  
 magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)  
 polisorbat 80 (E433)  
 makrogol 400  
 titanov dioksid (E171)  
 rumeni železov oksid (E172)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/aluminijski pretisni omoti

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 tablet

enoodmerni pretisni omoti po 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 ali 100 x 1 tableta

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02197/001-048

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. 07. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 02. 2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04. 02. 2017