

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diuplewel 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg eplerenona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

71,4 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Diuplewel 50 mg filmsko obložene tablete so bež, okrogle, bikonveksne, oznako "50" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Eplerenon je (poleg standardnega zdravljenja, ki vključuje tudi antagoniste adrenergičnih receptorjev beta) indiciran za zmanjšanje tveganja za srčnožilno umrljivost in obolevnost pri stabilnih bolnikih z disfunkcijo levega prekata (LVEF \leq 40 %) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja po nedavnem miokardnem infarktu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za individualno prilagoditev odmerka sta na voljo jakosti 25 mg in 50 mg.

Priporočeni vzdrževalni odmerek eplerenona je 50 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti s 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 tabelo 1). Terapijo z eplerenonom je treba začeti od 3 do 14 dni po akutnem miokardnem infarktu.

Pri bolnikih, ki imajo koncentracijo kalija v serumu $>$ 5,0 mmol/l, eplerenona ne smemo uvesti (glejte poglavje 4.3).

Kalij v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja z eplerenonom, v prvem tednu in en mesec po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka. Pozneje je treba kalij v serumu določati občasno, po potrebi.

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

Tabela 1: Prilagoditev odmerka po začetku zdravljenja

kalij v serumu (mmol/l)	ukrep	prilagoditev odmerka
--------------------------------	--------------	-----------------------------

< 5,0	zvišanje	s 25 mg v. d. d.* na 25 mg enkrat na dan; s 25 mg enkrat na dan na 50 mg enkrat na dan
5,0–5,4	vzdrževanje	brez prilagajanja odmerka
5,5–5,9	znižanje	s 50 mg enkrat na dan na 25 mg enkrat na dan; s 25 mg enkrat na dan na 25 mg v. d. d.*; s 25 mg v. d. d.* do prekinitve
6,0	prekinitvev	ne pride v poštev

* v. d. d.: vsak drugi dan

Če eplerenon ukinemo, ker je koncentracija kalija v serumu 6,0 mmol/l, ga lahko znova uvedemo v odmerku 25 mg vsak drugi dan, ko se koncentracija kalija zniža pod 5,0 mmol/l.

Pediatrična populacija

Ni podatkov, na podlagi katerih bi priporočili uporabo eplerenona pri pediatrični populaciji. Njegova uporaba v tej starostni skupini zato ni priporočljiva.

Starejši

Uvodna prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna. Zaradi zmanjšane delovanja ledvic, povezanega s starostjo, obstaja pri starejših bolnikih večje tveganje za hiperkaliemijo. Tveganje lahko dodatno povečajo sočasne bolezni, ki jih spremlja večja sistemska izpostavljenost, zlasti blaga do zmerna okvara jeter. Priporočljivo je občasno nadziranje kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Priporočljivo je redno nadziranje kalija v serumu (glejte poglavje 4.4). Eplerenon se ne dializira.

Okvara jeter

Pri bolnikih 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 pri teh bolnikih priporočljivo pogosto in redno nadziranje kalija v serumu; to še posebej velja za starejše bolnike (glejte poglavje 4.4).

Sočasna terapija

V primeru sočasnega zdravljenja z blagimi do zmernimi zaviralci CYP3A4, npr. amiodaronom, diltiazemom ali verapamilom, je mogoče uporabiti začetni odmerek 25 mg enkrat na dan. Odmerjanje ne sme preseči 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Eplerenon se lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za eplerenon ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Bolniki s koncentracijo kalija v serumu > 5,0 mmol/l na začetku zdravljenja.
- Bolnikov z zmerno do hudo insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min).
- Bolniki s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughu).
- Bolniki, ki dobivajo diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija ali močne zaviralce CYP 3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin in nefazodon) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija: Med uporabo eplerenona se lahko glede na mehanizem njegovega delovanja pojavi hiperkaliemija. Koncentracijo kalija v serumu je treba preveriti pri vseh bolnikih na začetku zdravljenja in po spremembi odmerjanja. Pozneje so potrebne občasne kontrole, zlasti pri bolnikih, ki jih ogroža hiperkaliemija, npr. pri (starejših) bolnikih z insuficienco ledvic (glejte poglavje 4.2) in bolnikih s sladkorno boleznijo. Ker obstaja večje tveganje za hiperkaliemijo, po začetku zdravljenja z eplerenonom ni priporočljivo uporabljati dodatkov kalija. Ugotovljeno je, da zmanjšanje odmerka eplerenona zmanjša koncentracijo kalija v serumu. V eni študiji so ugotovili, da dodatek hidroklorotiazida terapiji z eplerenonom odpravi zvišanje kalija v serumu.

Okvarjeno delovanje ledvic: Koncentracijo kalija je treba redno kontrolirati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z diabetično mikroalbuminurijo. Tveganje za hiperkaliemijo se povečuje s slabšanjem delovanja ledvic. Podatki o bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo iz študije EPHEBUS so sicer skromni, vendar so pri teh maloštevilnih bolnikih opazili pogostejše pojavljanje hiperkaliemije. Zato je treba te bolnike zdraviti previdno. Hemodializa ne odstrani eplerenona.

Okvarjeno delovanje jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pughu) niso opazili zvišanja kalija v serumu nad 5,5 mmol/l. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba kontrolirati koncentracijo elektrolitov. Uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni ocenjena, zato je zdravljenje pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 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: Te tablete vsebujejo laktozo, zato jih ne smejo jemati bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija laktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, in dodatki kalija: Zaradi večjega tveganja za hiperkaliemijo eplerenona ne smejo dobiti bolniki, ki prejemajo diuretike, ki zadržujejo kalij, ali dodatke kalija (glejte poglavje 4.3). Diuretiki, ki zadržujejo kalij, lahko stopnjujejo učinek antihipertenzivnih zdravil in drugih diuretikov.

Litij: Študije medsebojnega delovanja z eplerenonom in litijem niso bile izvedene. Poročali pa so o toksičnih učinkih litija pri bolnikih, ki so dobivali litij sočasno z diuretiki in zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4). Sočasni uporabi eplerenona in litija se je treba izogibati. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je treba nadzirati koncentracijo litija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin, takrolimus: Ciklosporin in takrolimus lahko okvarita delovanje ledvic in povečata tveganje za hiperkaliemijo. Sočasni uporabi eplerenona in ciklosporina ali takrolimusa se je treba izogibati. Če je sočasna uporaba potrebna, je v primeru uporabe ciklosporina oz. takrolimusa med zdravljenjem z eplerenonom priporočljivo natančno nadzirati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko povzroči akutno odpoved ledvic, ker deluje neposredno na glomerularno filtracijo; to še posebej velja za ogrožene bolnike (starejše in/ali dehidrirane bolnike). Bolnike, ki dobivajo eplerenon in nesteroidna protivnetna zdravila, je treba pred začetkom zdravljenja ustrezno hidrirati in jim kontrolirati delovanje ledvic.

Trimetoprim: Sočasna uporaba trimetoprima in eplerenona povečuje tveganje za hiperkaliemijo. Nadzirati je treba kalij v serumu in delovanje ledvic, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših.

Zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II: Sočasna uporaba eplerenona ter zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II zahteva previdnost. Kombiniranje eplerenona s temi zdravili lahko pri bolnikih, pri katerih je povečano tveganje za okvarjeno delovanje ledvic (npr. pri starejših), poveča tveganje za hiperkaliemijo. Priporočljivo je natančno nadziranje kalija v serumu in delovanja ledvic.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa 1 (npr. prazosin, alfuzosin): V primeru hkratne uporabe zaviralcev alfa-1 in eplerenona obstaja možnost za močnejši hipotenzivni učinek in/ali posturalno hipotenzijo. Med sočasno uporabo zaviralcev alfa-1 je priporočljiv kliničen nadzor glede posturalne hipotenzije.

Triciklični antidepresivi, nevroleptiki, amifostin, baklofen: Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom utegne povečati antihipertenzivni učinek in tveganje za posturalno hipotenzijo.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid: Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom utegne zmanjšati antihipertenzivne učinke (zadrževanje natrija in tekočine).

Farmakokinetične interakcije

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

Digoksin: Med sočasno uporabo z eplerenonom se sistemska izpostavljenost (AUC) digoksinu poveča za 16 % (90 % IZ: 4 %–30 %). Previdnost je potrebna, kadar digoksin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja.

Varfarin: Z varfarinom niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Previdnost je potrebna, kadar varfarin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja.

Substrati CYP3A4: Rezultati farmakokinetičnih študij s poskusnima substratoma CYP3A4, tj. midazolamom in cisapridom, niso pokazali pomembnih kliničnih interakcij, če sta bili ti zdravili uporabljeni sočasno z eplerenonom.

Zaviralci CYP3A4:

- Močni zaviralci CYP3A4: Če je eplerenon uporabljen sočasno z zdravili, ki zavirajo encim CYP3A4, se lahko pojavijo pomembne farmakokinetične interakcije. Močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrat na dan) je povzročil 441 % povečanje AUC eplerenona (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba eplerenona z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirjem, nelfinavirjem, klaritromicinom, telitromicinom ali nefazodonom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

- Blagi do zmerni zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba z eritromicinom, sakvinavirjem, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom in flukonazolom je povzročila pomembne farmakokinetične interakcije s porastom AUC v razponu od 98 % do 187 %. V primeru sočasne uporabe blagih do zmernih zaviralcev CYP3A4 in eplerenona zato odmerek eplerenona ne sme preseči 25 mg (glejte poglavje 4.2).

Induktorji CYP3A4: Sočasna uporaba šentjanževke (ki je močan induktor CYP3A4) in eplerenona je zmanjšala AUC eplerenona za 30 %. Z močnejšimi induktorji CYP3A4, kakršen je npr. rifampicin, se lahko pojavi še izrazitejše zmanjšanje AUC eplerenona. Ker obstaja tveganje za manjšo učinkovitost eplerenona, sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) z eplerenonom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Antacidi: Na podlagi rezultatov klinične študije farmakokinetike med sočasno uporabo antacidov in eplerenona ni pričakovati pomembnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Ni zadostnih podatkov o uporabi eplerenona pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih neželenih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni 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 materino mleko. Predklinični podatki pa kažejo, da so eplerenon in/ali njegovi presnovki prisotni v mleku podgan; podganji mladiči, ki so bili zdravilu izpostavljeni po tej poti, so se razvijali normalno. Zaradi neznanega potenciala za neželene učinke pri dojenem otroku se je treba odločiti ali za opustitev dojenja ali za opustitev zdravila, upoštevaje pomen zdravila za mater.

Plodnost: Študije na živalih ne kažejo, da bi eplerenon vplival na sposobnost razmnoževanja pri samicah. Čeprav so opazili atrofijo prostate (glejte poglavje 5.3), je bila pri visokih odmerkih sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih le blago zmanjšana. Na voljo ni dovolj kliničnih podatkov, možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu eplerenona na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Eplerenon ne povzroča zaspanosti in ne poslabša kognitivne funkcije, vendar je treba pri vožnji in upravljanju s stroji upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

V študiji EPHEBUS (študija učinkovitosti in preživetja z eplerenonom pri srčnem popuščanju po miokardnem infarktu – eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study) je bila celotna incidenca neželenih učinkov, opisanih pri eplerenonu (78,9 %), podobna kot pri placebo (79,5 %). Delež prekinitev zaradi neželenih učinkov je bil v teh raziskavah 4,4 % pri bolnikih, ki so dobivali eplerenon, in 4,3 % pri tistih, ki so dobivali placebo.

Spodaj navedeni neželeni učinki so povzeti ali iz študije EPHEBUS (gre za učinke, pri katerih obstaja sum na povezanost s terapijo in jih je več kot pri placebo, ali so resni in jih je značilno več kot pri placebo) ali pa so bili opaženi v obdobju po začetku trženja. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je:

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: eozinofilija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hiperkaliemija

Občasni: hiponatriemija, dehidracija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica

Občasni: glavobol

Srčne bolezni

Občasni: miokardni infarkt, levostransko srčno popuščanje, atrijska fibrilacija

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija

Občasni: arterijska tromboza v nogah, posturalna hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: faringitis

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, navzea

Občasni: bruhanje, flatulenca

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj

Občasni: pruritus, močnejše znojenje

Ni znano: angionevrotični edem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečine v hrbtu, krči v nogah

Bolezni sečil

Pogosti: nenormalno delovanje ledvic

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: astenija, splošno slabo počutje

Preiskave

Občasni: zvišanje dušika sečnine v krvi, zvišanje kreatinina

V študiji EPHESUS je bilo številčno več možganskih kapi v skupini starejših bolnikov (starost > 75 let), ni pa bilo statistično značilne razlike med pojavljanjem možganske kapi v skupini z eplerenonom (30) in placebom (22).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri človeku ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja eplerenona. Kot najverjetnejši manifestaciji prevelikega odmerjanja pri človeku je mogoče pričakovati hipotenzijo in hiperkaliemijo. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo, dokazano pa je, da se izdatno veže na oglje. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Če se pojavi hiperkaliemija, je treba uvesti standardno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti aldosterona, oznaka ATC: C03DA04

Eplerenon je pri vezavi na rekombinantne humane receptorje za mineralokortikoide razmeroma selektiven v primerjavi z vezavo na rekombinantne humane receptorje za glukokortikoide, progesterone in androgene. Eplerenon preprečuje vezavo aldosterona, ključnega hormona v sistemu renin-angiotenzin-aldosteron, ki sodeluje v uravnavanju krvnega tlaka in pri patofiziologiji srčno-žilnih bolezni.

Dokazano je, da eplerenon trajno zviša renin v plazmi in aldosteron v serumu, skladno z zavrtjem negativne regulacijske povratne zveze aldosterona na izločanje renina. Posledično zvišanje aktivnosti renina in koncentracije krožečega aldosterona v plazmi ne odpravi učinkov eplerenona.

V študijah razpona odmerkov pri kroničnem srčnem popuščanju (razred II–IV po NYHA) je dodatek eplerenona standardni terapiji povzročil pričakovano, od odmerka odvisno zvišanje aldosterona. Podobno je terapija z eplerenonom povzročila pomembno zvišanje aldosterona tudi v kardiorenalni podštudiji študije EPHESUS. Rezultati potrjujejo blokado mineralokortikoidnih receptorjev v teh populacijah.

Eplerenon so proučili v študiji EPHESUS (študija učinkovitosti in preživetja z eplerenonom pri srčnem popuščanju po miokardnem infarktu - post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study). EPHESUS je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana 3-letna študija 6632 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom (MI), disfunkcijo levega prekata (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata [LVEF] $\leq 40\%$) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja. V obdobju od 3 do 14 (mediano: 7) dni po akutnem MI so bolniki poleg standardnih terapij dobili še eplerenon ali placebo. 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 bolniki dobivali standardno terapijo, vključno z acetilsalicilno kislino (92 %), zaviralci ACE (90 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (83 %), nitrati (72 %), diuretiki zanke (66 %) oz. zaviralci reduktaze HMG CoA (60 %).

V študiji EPHESUS sta bila glavna opazovana dogodka umrljivost zaradi vseh vzrokov in kombinirani opazovani dogodek smrti ali hospitalizacij zaradi srčno-žilnih vzrokov. Umrlo je 14,4 % bolnikov, razvrščenih na eplerenon, in 16,7 % bolnikov, razvrščenih na placebo (vsi vzroki). Kombinirani opazovani dogodek smrti ali hospitalizacij zaradi srčno-žilnih vzrokov se je pojavil pri 26,7 % bolnikov, razvrščenih na eplerenon, in pri 30,0 % bolnikov, razvrščenih na placebo. Tako je v študiji EPHESUS eplerenon v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 15 % (RT 0,85, 95 % IZ 0,75–0,96, $p = 0,008$), in sicer predvsem z zmanjšanjem srčno-žilne umrljivosti. Tveganje za smrti in hospitalizacije zaradi srčno-žilnih vzrokov se je z eplerenonom zmanjšalo za 13 % (RT 0,87, 95% IZ 0,79–0,95, $p = 0,002$). Absolutno zmanjšanje tveganja za opazovani dogodek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bilo 2,3 % in za umrljivost/hospitalizacije zaradi srčno-žilnih vzrokov 3,3 %. Klinična učinkovitost je bila dokazana predvsem v primerih, ko je bilo zdravljenje z eplerenonom vpeljano pri bolnikih, starih < 75 let. Koristi zdravljenja bolnikov, starejših od 75 let, niso jasne. Izboljšanje ali ohranitev funkcijske razvrstitve po NYHA so v primerjavi s placebom zabeležili pri statistično pomembno večjem deležu bolnikov, ki so dobivali eplerenon. Incidenca hiperkaliemije je bila v skupini z eplerenonom 3,4 % in v skupini s placebom 2,0 % ($p < 0,001$). Incidenca hipokaliemije je bila v skupini z eplerenonom 0,5 % in v skupini s placebom 1,5 % ($p < 0,001$).

V farmakokinetičnih študijah ocenjevanje elektrokardiografskih sprememb pri 147 normalnih preiskovancih ni pokazalo doslednih vplivov eplerenona na srčno frekvenco ali trajanje intervalov QRS, PR in QT.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in distribucija:

Absolutna biološka uporabnost eplerenona ni znana. Največjo koncentracijo v plazmi doseže 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, pri odmerkih nad 100 mg pa manjši od sorazmerja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh. Hrana ne vpliva na absorpcijo.

Vezava eplerenona na beljakovine v plazmi je približno 50 %; vezan je predvsem na alfa-1-kisle glikoproteine. Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znaša $50 (\pm 7)$ l. Eplerenon ne kaže preferenčne vezave na eritrocite.

Presnova in izločanje:

Presnova eplerenona poteka predvsem prek CYP3A4. V človeški plazmi niso ugotovili aktivnih presnovkov eplerenona.

Manj kot 5 % odmerka eplerenona se kot nespremenjeno zdravilo pojavi v urinu in blatu. Po enem samem peroralnem odmerku radioaktivno označenega zdravila se je približno 32 % odmerka izločilo v blatu in približno 67 % v urinu. Eliminacijski razpolovni čas 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 raziskali pri starejših (≥ 65 let), moških in ženskah ter pri črncih. Farmakokinetika eplerenona se med spoloma ni pomembno razlikovala. V stanju dinamičnega ravnovesja so imeli starejši preiskovanci večjo C_{max} (22 %) in AUC (45 %) kot mlajši (od 18 do 45 let). Pri črncih sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} in AUC nižji za 19 % oz. 26 % (glejte poglavje 4.2).

Insuficienca ledvic: Farmakokinetiko eplerenona so ocenili pri bolnikih z različno stopnjo insuficience ledvic in pri bolnikih na hemodializi. V primerjavi s kontrolnimi osebami sta bili AUC oz. C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic večji za 38 % oz. 24 %, pri bolnikih na hemodializi pa za 26 % oz. 3 %. Med očistkom eplerenona iz plazme in očistkom kreatinina niso ugotovili korelacije. Hemodializa ne odstrani eplerenona (glejte poglavje 4.4).

Insuficienca jeter: Farmakokinetiko 400 mg eplerenona so raziskali pri bolnikih z zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter in jo primerjali z normalnimi preiskovanci. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila C_{max} eplerenona večja za 3,6 %, AUC pa za 42 % (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 ocenili pri bolnikih s srčnim popuščanjem (razred II–IV po NYHA). V primerjavi z zdravimi preiskovanci, ki so se ujemali 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 tudi analiza populacijske farmakokinetike eplerenona na podlagi podskupine bolnikov v študiji EPHEBUS kaže, 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 pri izpostavljenosti, ki je rahlo presejala klinično izpostavljenost. Spremembe na prostati niso imele neželenih posledic na njeno funkcijo. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
natrijev lavrilsulfat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v perforiranem pretisnem omotu iz PVC / aluminjske folije. Na voljo so pakiranja po 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ali 200 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Welding GmbH & Co. KG
Esplanade 39
20354 Hamburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET 5363-I-2053/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 18.10.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.7.2012