

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eplerenon STADA 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg eplerenona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Eplerenon STADA 25 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35,08 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4)).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Eplerenon STADA 25 mg filmsko obložene tablete: Bela ali skoraj bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom približno 6 mm in vtisnjenim napisom na eni strani »CG3« ter brez napisa na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Eplerenon je indiciran:

- poleg standardnega zdravljenja, ki vključuje tudi antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, za zmanjšanje tveganja za srčno-žilno (CV) umrljivost in obolevnost pri stabilnih bolnikih z disfunkcijo levega prekata ($LVEF \leq 40\%$) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja po nedavnem miokardnem infarktu (MI).
- poleg najustrežnejšega standardnega zdravljenja za zmanjšanje tveganja za CV umrljivost in obolevnost pri odraslih bolnikih s (kroničnim) srčnim popuščanjem razreda II po NYHA (New York Heart Association) in s sistolično disfunkcijo levega prekata ($LVEF \leq 30\%$) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Največji priporočeni odmerek je 50 mg na dan.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem po MI:

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, ob upoštevanju koncentracije kalija v serumu (glejte preglednico 1). Zdravljenje z eplerenonom je treba začeti od 3 do 14 dni po akutnem miokardnem infarktu.

Pri bolnikih s (kroničnim) srčnim popuščanjem razreda II po NYHA:

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem razreda II 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, ob upoštevanju koncentracije kalija v serumu (glejte preglednico 1 in poglavje 4.4).

Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija kalija v serumu $> 5,0$ mmol/l, se eplerenona ne sme 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 je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka po začetku zdravljenja

| Kalij v serumu (mmol/l) | Ukrep | Prilagoditev odmerka |
|-------------------------|-------------|---|
| $< 5,0$ | Zvišanje | 25 mg v. d. d.* do 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan do 50 mg enkrat na dan |
| 5,0–5,4 | Vzdrževanje | Brez prilagajanja odmerka |
| 5,5–5,9 | Znižanje | 50 mg enkrat na dan do 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan do 25 mg v. d. d.* 25 mg v. d. d.* do prekinitve |
| $\geq 6,0$ | Prekinitev | Ne pride v poštev |

* v. d. d.: vsak drugi dan

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

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost eplerenona pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Starejši bolniki:

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 jetrna okvara. Priporočljivo je periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Priporočljivo je periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu s prilagajanjem odmerka, kot kaže preglednica 1.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina [CrCl] 30–60 ml/min) je treba zdravljenje začeti s 25 mg vsak drugi dan, odmerek pa je treba prilagajati glede na koncentracijo kalija (glejte preglednico 1). Priporočljivo je periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z zdravljenjem pri bolnikih s CrCl < 50 ml/min in s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu ni. Pri teh bolnikih je treba eplerenon uporabljati previdno. Uporabe odmerkov nad 25 mg na dan pri bolnikih s CrCl < 50 ml/min niso raziskovali.

Uporaba zdravila pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Eplerenon se ne dializira.

Jetrna okvara:

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. 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, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje:

Pri sočasnem zdravljenju s šibkimi do zmernimi zaviralci CYP3A4, npr. amiodaronom, diltiazemom ali verapamilom, je mogoče uporabiti odmerek 25 mg enkrat na dan. Odmerjanje ne sme preseči 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s koncentracijo kalija v serumu $> 5,0 \text{ mmol/l}$ na začetku zdravljenja.
- Bolniki s hudo ledvično insuficienco ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml na minuto na } 1,73 \text{ m}^2$).
- Bolniki s hudo jetrno insuficienco (razred C po Child-Pughovi lestvici).
- Bolniki, ki prejemajo diuretike, ki zadržujejo kalij ali močne zaviralce CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin in nefazodon) (glejte poglavje 4.5).
- Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonista angiotenzinskih receptorjev (ARB) z eplerenonom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija:

Med uporabo eplerenona se lahko zaradi mehanizma njegovega delovanja pojavi hiperkaliemija. Koncentracijo kalija v serumu je treba preveriti pri vseh bolnikih na začetku zdravljenja in po spremembi odmerka. Pozneje so potrebne periodične kontrole, zlasti pri bolnikih s tveganjem za pojav hiperkaliemije, kot so starejši bolniki, bolniki z insuficienco ledvic (glejte poglavje 4.2) in bolniki s sladkorno boleznijo. Zaradi povečanega tveganja za pojav hiperkaliemije po začetku zdravljenja z eplerenonom ni priporočljivo uporabljati dodatkov kalija. Ugotovili so, da zmanjšanje odmerka eplerenona zmanjša koncentracijo kalija v serumu. V eni od študij so ugotovili, da dodatek hidroklorotiazida zdravljenju z eplerenonom odpravi zvišanje kalija v serumu.

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča, kadar se eplerenon uporablja skupaj z zaviralcem ACE in/ali ARB. Kombinacije zaviralca ACE in ARB z eplerenonom se ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Okvarjeno delovanje ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z diabetično mikroalbuminurijo, je treba redno spremljati koncentracijo kalija. Tveganje za hiperkaliemijo se povečuje s slabšanjem delovanja ledvic. Podatki o bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo iz študije EPHESES (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) so omejeni, vendar so pri majhnem številu takih bolnikov opazili pogostejše pojavljanje hiperkaliemije. Zato je treba te bolnike zdraviti previdno. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (razreda A in B po Child-Pughovi lestvici) niso opazili zvišanja kalija v serumu nad $5,5 \text{ mmol/l}$. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je treba spremljati koncentracije elektrolitov. Uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni bila ovrednotena, zato je uporaba zdravila pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Induktorji CYP3A4:

Sočasna uporaba eplerenona in močnih induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

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

Pomožne snovi

Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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 druge diuretike, ki zadržujejo kalij, ali dodatke kalija (glejte poglavje 4.3). Diuretiki, ki zadržujejo kalij, lahko okrepijo tudi učinek antihipertenzivnih zdravil in drugih diuretikov.

Zaviralci ACE, ARB:

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča, kadar se eplerenon uporablja skupaj z zaviralcem ACE in/ali ARB. Priporočljiv je skrben nadzor ravni kalija v serumu in delovanja ledvic, še zlasti pri bolnikih s tveganjem za zmanjšano delovanje ledvic, npr. pri starejših. Trojne kombinacije zaviralca ACE in ARB z eplerenonom se ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Litij:

Študij medsebojnega delovanja eplerenona in litija niso izvedli. Poročali pa so o toksičnih učinkih litija 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 ta kombinacija nujna, je treba spremljati 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 potrebna sočasna uporaba ciklosporina oz. takrolimusa med zdravljenjem z eplerenonom, je priporočljivo pozorno spremljanje koncentracije kalija v serumu in delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID):

Pri ogroženih bolnikih (starejši bolniki, dehidrirani bolniki, bolniki, ki jemljejo diuretike, bolniki z ledvično okvaro) lahko pride do akutne odpovedi ledvic zaradi zmanjšane glomerulne filtracije (zavrtje vazodilatatornih prostaglandinov zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil). Ti učinki so običajno reverzibilni. Poleg tega lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Na začetku zdravljenja in redno med sočasno terapijo je potrebno bolnika hidrirati in nadzorovati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trimetoprim:

Sočasna uporaba trimetoprima in eplerenona povečuje tveganje za hiperkaliemijo. Spremljati je treba koncentracijo kalija v serumu in delovanje ledvic, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših bolnikih.

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

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1 in eplerenona obstaja možnost za močnejši hipotenzivni učinek in/ali posturalno hipotenzijo. Med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1 je priporočljivo bolnike klinično spremljati glede posturalne hipotenzije.

Triciklični antidepresivi, nevroleptiki, amifostin, baklofen:

Sočasna uporaba teh zdravil in eplerenona lahko poveča antihipertenzivni učinek in tveganje za posturalno hipotenzijo.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid:

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

Farmakokinetične interakcije

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

Digoksin:

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

Varfarin:

Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij z varfarinom niso ugotovili. Kadar varfarin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja, je potrebna previdnost.

Substrati CYP3A4:

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

Zaviralci CYP3A4:

- Močni zaviralci CYP3A4: Če se eplerenon uporabi 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-odstotno 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 ali flukonazolom je povzročila pomembne farmakokinetične interakcije s porastom AUC v razponu od 98 % do 187 %. Pri sočasni uporabi blagih do zmernih zaviralcev CYP3A4 in eplerenona zato dnevni 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 %. Pri močnejših induktorjih CYP3A4, kakršen je npr. rifampicin, se lahko pojavi še izrazitejše zmanjšanje AUC eplerenona. Zaradi tveganja za manjšo učinkovitost eplerenona sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) in eplerenona 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 kažejo, da so eplerenon in/ali njegovi presnovki prisotni v mleku podgan, podganji mladiči, ki so bili zdravljeni izpostavljeni po tej poti, pa so se razvijali normalno. Zaradi neznanega potenciala za neželene učinke pri dojenem otroku se je treba odločiti za opustitev dojenja ali za opustitev zdravlila, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravlila za mater.

Plodnost:

Na voljo ni nobenih podatkov o plodnosti pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu eplerenona na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Eplerenon ne povzroča dremavosti in ne poslabša kognitivnega delovanja, vendar je treba pri vožnji in upravljanju strojev upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

V dveh študijah (EPHESUS in študiji o vplivu eplerenona na hospitalizacijo bolnikov z blagimi težavami pri srčnem popuščanju in o vplivu na preživetje – Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) je bila celokupna pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali ob uporabi eplerenona, podobna kot pri placebo.

Spodaj navedeni neželeni učinki so učinki, pri katerih obstaja sum na povezanost z zdravljenjem in jih je več kot pri placebo, ali so resni in jih je pomembno več kot pri placebo, ali pa so bili opaženi med spremljanjem v obdobju trženja zdravlila. 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)

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov v s placebo nadzorovanih študijah z eplerenonom

| Razvrstitev na organske sisteme po MedDRA | Neželeni učinki |
|---|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni <i>Občasni</i> | pielonefritis, okužba, faringitis |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>Občasni</i> | eozinofilija |
| Bolezni endokrinega sistema <i>Občasni</i> | hipotiroidizem |
| Presnovne in prehranske motnje <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | hiperkaliemija (glejte poglavji 4.3 in 4.4), hiperholesterolemija hiponatriemija, dehidracija, hipertrigliceridemija |
| Psihiatrične motnje <i>Pogosti</i> | nespečnost |
| Bolezni živčevja | |

| | |
|--|--|
| <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | omotica, sinkopa, glavobol hipesteziija |
| Srčne bolezni <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | popuščanje levega prekata, atrijska fibrilacija tahikardija |
| Žilne bolezni <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | hipotenzija arterijska tromboza okončine, ortostatska hipotenzija |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>Pogosti</i> | kašelj |
| Bolezni prebavil <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | diareja, navzea, zaprtje, bruhanje flatulenca |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov <i>Občasni</i> | holecistitis |
| Bolezni kože in podkožja <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | izpuščaj, srbečica hiperhidroza, angioedem |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | mišični krči, bolečine v hrbtu mišično-skeletna bolečina |
| Bolezni sečil <i>Pogosti</i> | ledvična okvara (glejte poglavji 4.4 in 4.5) |
| Motnje reprodukcije in dojk <i>Občasni</i> | ginekomastija |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | astenija splošno slabo počutje |
| Preiskave <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i> | zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi zmanjšanje receptorja za epidermalni rastni dejavnik, zvišanje glukoze v krvi |

V študiji EPHEBUS je bilo v skupini zelo starih bolnikov (starih ≥ 75 let) številčno več primerov možganske kapi, vendar ni bilo statistično značilne razlike v pogostnosti možganske kapi med skupino z eplerenonom (30) in placebom (22). V študiji EMPHASIS-HF je bilo število možganskih kapi v skupini zelo starih bolnikov (starost ≥ 75 let) v skupini z eplerenonom 9 in v skupini s placebom 8.

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh ni opisanih primerov neželenih učinkov, povezanih s prevelikim odmerjanjem eplerenona. Kot najverjetnejša znaka prevelikega odmerka pri človeku je mogoče pričakovati hipotenzijo ali hiperkaliemijo. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo. Pokazali so, da se eplerenon močno veže na oglje. Če se pojavi 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

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 (RAAS), ki sodeluje v uravnavanju krvnega tlaka in pri patofiziologiji srčno-žilnih bolezni.

Farmakodinamični učinki

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 dodajanje eplerenona standardnem zdravljenju povzročilo pričakovano, od odmerka odvisno zvišanje aldosterona. Podobno je terapija z eplerenonom povzročila pomembno zvišanje aldosterona tudi v kardiorrenalni podštudiji študije EPHEBUS. Rezultati potrjujejo blokado mineralokortikoidnih receptorjev v teh populacijah.

Eplerenon so proučevali v študiji EPHEBUS. Študija EPHEBUS je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana 3-letna študija 6.632 preiskovancev z akutnim miokardnim infarkt (MI), disfunkcijo levega prekata (določeno kot ≤ 40 -odstotni iztisni delež levega prekata [LVEF]) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja. V 3 do 14 (mediano: 7) dneh po akutnem MI so preiskovanci poleg standardnega zdravljenja začeli prejemati 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 preiskovanci prejemali standardno terapijo, vključno z acetilsalicilno kislino (92 %), zaviralci ACE (90 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (83 %), nitrati (72 %), diuretiki zanke (66 %) ali zaviralci reduktaze HMG CoA (60 %).

V študiji EPHEBUS sta bila glavna opazovana dogodka umrljivost zaradi vseh vzrokov in kombinirani opazovani dogodek smrti ali hospitalizacije zaradi srčno-žilnih vzrokov. Umrlo je 14,4 % preiskovancev, ki so prejemali eplerenon, in 16,7 % preiskovancev, ki so prejemali placebo (vsi vzroki). Kombinirani opazovani dogodek smrti ali hospitalizacij zaradi srčno-žilnih vzrokov se je pojavil pri 26,7 % preiskovancev, ki so prejemali eplerenon, in pri 30,0 % preiskovancev, ki so prejemali placebo. Tako je v študiji EPHEBUS eplerenon v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za smrt zaradi katerega koli vzroka za 15 % (RT 0,85, 95-odstotni IZ 0,75–0,96, $p = 0,008$), predvsem z zmanjšanjem srčno-žilne umrljivosti. Tveganje za smrt in hospitalizacijo zaradi srčno-žilnih vzrokov se je z eplerenonom zmanjšalo za 13 % (RT 0,87, 95-odstotni IZ 0,79–0,95, $p = 0,002$). Absolutno zmanjšanje tveganja za opazovani dogodek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bilo 2,3-odstotno, zmanjšanje tveganja za smrt/hospitalizacijo zaradi srčno-žilnih vzrokov pa 3,3-odstotno. Klinična učinkovitost je bila dokazana predvsem v primerih, ko je bilo zdravljenje z eplerenonom vpeljeno pri preiskovancih, starih < 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 v skupini z eplerenonom 3,4 %, v skupini s placebom pa 2,0 % ($p < 0,001$). Incidenca hipokaliemije je bila v skupini z eplerenonom 0,5 %, v skupini s placebom pa 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.

V študiji EMPHASIS-HF so preučevali učinek na klinične izide pri preiskovancih s sistoličnim srčnim popuščanjem in blagimi simptomi (funkcionalni razred II po NYHA), če standardnemu zdravljenju dodamo eplerenon.

Preiskovanci so bili vključeni, če so bili stari vsaj 55 let, je pri njih LVEF znašala ≤ 30 % oziroma LVEF ≤ 35 % ob trajanju intervala QRS > 130 milisekund, hospitalizirani pa so bili bodisi zaradi srčno-žilnih vzrokov 6 mesecev pred vključitvijo, ali pa je pri njih raven natriuretičnega peptida tipa B (BNP) v plazmi znašala najmanj 250 pg/ml, oziroma raven N-terminalnega pro-BNP v plazmi najmanj 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 koncentracija kalija v serumu znašala $< 5,0$ mmol/l. Po drugi strani pa so v primeru, da je ocenjena hitrost glomerulne filtracije (GFR) znašala 30–49 ml/min/1,73 m², zdravljenje z eplerenonom začeli z odmerkom 25 mg vsak drugi dan, odmerke pa nato povečali na 25 mg enkrat na dan.

Skupno 2.737 preiskovancev je bilo (dvojno slepo) randomiziranih na skupino, ki je prejela eplerenon oziroma placebo, vključno z osnovnim zdravljenjem z diuretiki (85 %), zaviralci angiotenzinske konvertaze (78 %), antagonisti receptorjev za angiotenzin II (19 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (87 %), antitrombotičnimi zdravili (88 %), zdravili za znižanje ravni lipidov (63 %) in digitalisovimi glikozidi (27 %). Povprečna vrednost LVEF je bila ~ 26 %, povprečni čas trajanja intervala QRS pa je bil ~ 122 milisekund. Večina preiskovancev (83,4 %) je bila predhodno hospitaliziranih zaradi vzrokov, povezanih z delovanjem srčno-žilnega sistema, v 6 mesecih pred randomizacijo, približno 50 % od njih zaradi srčnega popuščanja. Približno 20 % preiskovancev je imelo vsajene defibrilatorje oziroma se je pri njih izvajalo zdravljenje za resinhronizacijo delovanja srca.

Do primarnega opazovanega dogodka, smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, je prišlo 249 preiskovancev (18,3 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 356 preiskovancih (25,9 %) v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,63; 95-odstotni IZ, 0,54–0,74; $p < 0,001$). Učinek eplerenona na izide primarnih opazovanih dogodkov je bil skladen v vseh predhodno specificiranih podskupinah.

Do sekundarnega opazovanega dogodka, smrti zaradi katerega koli vzroka, je prišlo pri 171 preiskovancih (12,5 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 213 preiskovancih (15,5 %) v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,76; 95-odstotni IZ, 0,62–0,93; $p = 0,008$). O smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov so poročali pri 147 (10,8 %) preiskovancih v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 185 (13,5 %) preiskovancih v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,76; 95-odstotni IZ, 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Med potekom študije so o hiperkaliemiji (koncentracija kalija v serumu $> 5,5$ mmol/l) poročali pri 158 preiskovancih (11,8 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 96 preiskovancih (7,2 %) v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Število primerov hipokaliemije, definirane kot ravni 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 placebu, $p < 0,0001$).

Pediatrična populacija:

Eplerenona pri pediatričnih preiskovancih s srčnim popuščanjem niso preiskovali.

V 10 tednov trajajoči študiji pediatričnih preiskovancev s hipertenzijo (starost od 4 do 16 let, $n = 304$), eplerenon pri odmerkih (od 25 mg do 100 mg na dan), ki so povzročali podobno izpostavljenost kot pri odraslih, ni učinkovito znižal krvnega tlaka. V tej študiji, kot tudi v enoletni pediatrični študiji varnosti pri 149 bolnikih (starih od 5 do 17 let), je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih. Uporabe

eplerenona pri bolnikih s hipertenzijo, mlajših od 4 let, niso preiskovali, saj je študija pri starejših pediatričnih preiskovancih pokazala pomanjkanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Kakršnega koli (dolgoročnega) vpliva na hormonski status pri pediatričnih preiskovancih niso preiskovali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost eplerenona je 69 % po uporabi 100-miligramske peroralne tablete. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 1,5-2 urah. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC) sta pri odmerkih od 10 mg 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.

Porazdelitev

Vezava eplerenona na beljakovine v plazmi je približno 50-odstotna, veže pa se predvsem na alfa-1-kisle glikoproteine. Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 42-90 l. Eplerenon se ne veže preferenčno na eritrocite.

Biotransformacija

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

Izločanje

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, približno 67 % pa v urinu. Razpolovni čas izločanja eplerenona je približno 3 do 6 ur. Navidezni očistek iz plazme je približno 10 l/uro.

Posebne skupine bolnikov

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 moškimi in ženskami ni pomembno razlikovala. V stanju dinamičnega ravnovesja sta bili pri starejših preiskovancih vrednosti C_{max} (22 %) in AUC (45 %) večji kot pri mlajših (od 18 do 45 let). Pri črncih je bila v stanju dinamičnega ravnovesja vrednost C_{max} manjša za 19 %, AUC pa za 26 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija:

Populacijski farmakokinetični model za koncentracijo eplerenona iz dveh študij pri 51 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih od 4 do 16 let, je pokazal, da je telesna masa bolnika imela statistično značilen vpliv na volumen porazdelitve eplerenona, ne pa tudi na njegov očistek. Volumen porazdelitve eplerenona in največja izpostavljenost sta pri težjem pediatričnem bolniku predvidoma podobni kot pri odrasli osebi podobne telesne mase; pri lažjem 45-kilogramskem bolniku je volumen porazdelitve približno 40 % manjši, največja izpostavljenost pa predvidoma večja kot pri tipičnih odraslih osebah. Pri pediatričnih bolnikih so zdravljenje z eplerenom začeli s 25 mg enkrat na dan in nato po 2 tednih odmerke povečali na 25 mg dvakrat na dan ter na 50 mg dvakrat na dan, glede na klinično potrebo. Pri teh odmerkih največja zabeležena koncentracija eplerenona pri pediatričnih preiskovancih ni bila občutno večja kot pri odraslih osebah z začetnim odmerkom 50 mg enkrat na dan.

Ledvična insuficienca:

Farmakokinetiko eplerenona so ocenili pri bolnikih z različno stopnjo ledvične insuficience in pri bolnikih na hemodializi. V primerjavi s kontrolnimi preiskovanci je bila vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic večja za 38 %, C_{max} pa za 24 %; pri bolnikih na hemodializi je bila vrednost AUC manjša za 26 %, C_{max} pa za 3 %. Med očistkom eplerenona iz

plazme in očistkom kreatinina niso ugotovili korelacije. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

Jetrna insuficienca:

Farmakokinetiko 400 mg eplerenona so raziskali pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughovi lestvici) in jo primerjali z normalnimi preiskovanci. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila vrednost C_{\max} eplerenona večja za 3,6 %, AUC pa za 42 % (glejte poglavje 4.2). Uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni raziskana, zato 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, usklajenimi po starosti, telesni masi in spolu, je bila pri bolnikih s srčnim popuščanjem vrednost 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 presegala klinično izpostavljenost. Spremembe na prostati niso imele neželenih posledic na njeno delovanje. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (vrsta 101)
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza (vrsta 2910)
mikrokristalna celuloza (vrsta 102)
natrijev lavrilsulfat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

laktoza monohidrat
hipromeloza (vrsta 2910)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eplerenon STADA filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/aluminija. Pretisni omoti so pakirani v kartonske škatle s priloženim navodilom za uporabo v vsaki škatli.

Velikost pakiranja: 10, 20, 30, 50, 90, 100 filmsko obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/11/00558/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 9. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 8. 8. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 12. 2021