

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Diuron 25 mg filmom obložene tablete

Diuron 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg eplerenona.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 38,2 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.).

Jedna filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 76,4 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Diuron 25 mg filmom obložene tablete su žute, bikonveksne, filmom obložene tablete, u obliku dijamenta, oko 6,4 mm široke i 7,4 mm duge, s oznakom „E25“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Diuron 50 mg filmom obložene tablete su žute, bikonveksne, filmom obložene tablete, u obliku dijamenta, oko 8,0 mm široke i 9,5 mm duge, s oznakom „E50“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Eplerenon se primjenjuje:

- kao dodatak standardnoj terapiji, uključujući beta-blokatore, kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF \leq 40%) i kliničkim znacima zatajenja srca nakon nedavno preboljenog infarkta miokarda (IM);
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od KV mortaliteta i morbiditeta u odraslih bolesnika s (kroničnim) zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) klase II i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF \leq 30% (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U svrhu individualnog prilagođavanja doze, dostupne su tablete od 25 mg i 50 mg. Maksimalna doza je 50 mg na dan.

Za bolesnike sa zatajenjem srca nakon infarkta miokarda

Preporučena doza održavanja je 50 mg eplerenona jednom na dan. Liječenje treba započeti dozom od 25 mg jednom na dan te je titrirati, ako je moguće unutar 4 tjedna, do ciljane doze od 50 mg jednom na dan, uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1). Liječenje eplerenonom obično treba započeti unutar 3-14 dana nakon akutnog infarkta miokarda.

Za bolesnike s (kroničnim) zatajenjem srca NYHA klase II

Za bolesnike s kroničnim zatajenjem srca NYHA klase II liječenje je potrebno započeti dozom od 25 mg jednom na dan i titrirati do ciljane doze od 50 mg jednom na dan, najbolje unutar 4 tjedna, uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1. i dio 4.4).

Bolesnici s vrijednostima kalija u serumu većim od 5,0 mmol/l ne smiju započeti liječenje eplerenonom (vidjeti dio 4.3.).

Razina kalija u serumu mora se odrediti prije početka liječenja eplerenonom, unutar prvog tjedna te mjesec dana nakon početka liječenja ili podešavanja doze. Nakon toga, serumske vrijednosti kalija moraju se procijeniti povremeno, prema potrebi.

Nakon početka liječenja, dozu treba prilagoditi prema razini kalija u serumu, kao što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Tablica prilagođavanja doze nakon početka liječenja

Kalij u serumu (mmol/L)	Djelovanje	Prilagođavanje doze
< 5,0	Povećanje	25 mg svaki drugi dan do 25 mg jednom na dan 25 mg jednom na dan do 50 mg jednom na dan
5,0 – 5,4	Održavanje	Bez prilagođavanja doze
5,5 – 5,9	Smanjivanje	50 mg jednom na dan do 25 mg jednom na dan 25 mg jednom na dan do 25 mg svaki drugi dan 25 mg svaki drugi dan do prekida
≥ 6,0	Prekid	-

Nakon prekida primjene eplerenona zbog serumske vrijednosti kalija $\geq 6,0$ mmol/l, eplerenon se može ponovo početi primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan kad vrijednosti kalija padnu ispod 5,0 mmol/L.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eplerenona u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. i 5.2.

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavanje početne doze. Zbog dobno uvjetovane smanjene funkcije bubrega, u starijih je bolesnika povećan rizik od hiperkalijemije. Taj se rizik može dodatno povećati ako bolesnik istodobno boluje od bolesti povezane s povećanom sistemskom izloženosti lijeku, posebice ako boluje od blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre. Preporučuje se povremeno praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze. Preporučuje se povremeno praćenje kalija u serumu s prilagođavanjem doze prema Tablici 1.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-60 ml/min), liječenje je potrebno započeti dozom od 25 mg svaki drugi dan i dozu prilagođavati ovisno o razini kalija (vidjeti Tablicu 1). Preporučuje se povremena praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Nema iskustva s primjenom lijeka u bolesnika s CrCl <50 ml/min sa srčanim zatajenjem nakon infarkta miokarda. U tih bolesnika, eplerenon se mora primjenjivati s oprezom.

Doze veće od 25 mg dnevno nisu ispitivane u bolesnika s CrCl <50 ml/min.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min), eplerenon je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.). Eplerenon se ne može dijalizirati.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje početne doze. Zbog povećane sistemske izloženosti eplerenonu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se često i redovito praćenje kalija u serumu u tih bolesnika, a posebno u starijih (vidi dio 4.4.).

Istodobno liječenje

U slučaju istodobnog liječenja blagim do umjerenim CYP3A4 inhibitorima, npr. amiodaronom, diltiazemom i verapamilom, liječenje se može započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Doza ne smije biti veća od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.5.).

Način primjene

Eplerenon se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na eplerenon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s vrijednostima kalija u serumu >5,0 mmol/l na početku liječenja.
- Bolesnici s teškom insuficijencijom bubrega (eGFR <30 ml/min na 1.73 m³).
- Bolesnici s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj C).
- Bolesnici koji uzimaju diuretike koji štede kalij ili jake inhibitore CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (vidjeti dio 4.5.).
- Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) i blokatora receptora angiotenzina (ARB) s eplerenonom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalijemija

Sukladno njegovu mehanizmu djelovanja, pri primjeni eplerenona može doći do hiperkalijemije. U svih bolesnika moraju se pratiti serumske vrijednosti kalija na početku liječenja i pri promjeni doze. Nakon toga, preporučuje se povremeno praćenje, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od hiperkalijemije, kao što su stariji bolesnici, bolesnici s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.2.) i bolesnici sa šećernom bolesti. Po započetom liječenju eplerenonom, ne preporučuje se primjena nadomjestaka kalija radi povećanog rizika od hiperkalijemije. Pokazalo se da sniženje doze eplerenona uzrokuje smanjenje

vrijednosti kalija u serumu. Jedno je ispitivanje pokazalo da se dodavanjem hidroklorotiazida eplerenonu neutralizira porast kalija u serumu.

Rizik od hiperkalijemije može se povećati tijekom istovremene primjene eplerenona u kombinaciji s inhibitorom ACE i/ili ARB. Kombinacija inhibitora ACE i blokatora ARB s eplerenomom ne smije se koristiti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Vrijednosti kalija treba redovito pratiti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnike sa šećernom bolesti i mikroalbuminurijom. Rizik od hiperkalijemije raste smanjivanjem funkcije bubrega. Iako su ograničeni podaci dobiveni u „*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*“ (EPHESUS) studiji, koji se odnose na bolesnike s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, u ovog je malog broja bolesnika uočena povećana pojava hiperkalijemije. Stoga ovi bolesnici moraju biti liječeni uz oprez. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stupanj A i B) nije zabilježen porast kalija u serumu iznad 5,5 mmol/l. U tih bolesnika treba pratiti vrijednosti elektrolita. Budući da primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, u njih je primjena eplerenona kontraindicirana (vidjeti dio 4.2. i 4.3.).

Induktori CYP3A4

Ne preporučuje se istovremena primjena eplerenona i jakih CYP3A4 induktora (vidjeti dio 4.5.).

Litij, ciklosporin i takrolimus moraju se izbjegavati tijekom liječenja eplerenomom (vidjeti dio 4.5.).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici koji štede kalij i nadomjesci kalija

Zbog povećanog rizika od hiperkalijemije, eplerenon je kontraindiciran u bolesnika koji uzimaju diuretike koji štede kalij i nadomjeske kalija (vidjeti dio 4.3.). Diuretici koji štede kalij mogu također pojačati učinak antihipertenziva i drugih diuretika.

ACE inhibitori, ARB

Rizik od hiperkalijemije može se povećati tijekom istovremene primjene eplerenona u kombinaciji s inhibitorom ACE i/ili blokatorom angiotenzinskih receptora (ARB). Preporučuje se pažljivo praćenje kalija u serumu i funkcije bubrega, posebno u bolesnika s rizikom od oštećenja funkcije bubrega, primjerice starijih osoba. Trostruka kombinacija inhibitora ACE i ARB s eplerenomom je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Litij

Nisu provedena ispitivanja interakcija eplerenona i litija. Međutim, toksičnost litija zabilježena je u bolesnika istovremeno liječenih litijem i diureticima te ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.). Mora se izbjegavati istodobna primjena eplerenona i litija. Ako je ova kombinacija nužna, moraju se pratiti koncentracije litija u plazmi (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin, takrolimus

Ciklosporin i takrolimus mogu izazvati oštećenje funkcije bubrega i tako povećati rizik od hiperkalijemije. Mora se izbjegavati istodobna primjena eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa. U slučaju potrebe primjene ciklosporina i takrolimusa, tijekom liječenja eplerenonom, preporučuje se pomno pratiti kalij u serumu te funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)

Liječenje ovim lijekovima može izazvati akutno zatajenje bubrega zbog njihovog direktnog djelovanja na glomerularnu filtraciju, posebice u rizičnih bolesnika (starijih i/ili dehidriranih). Bolesnike koji istovremeno uzimaju eplerenon i nesteroidne protuupalne lijekove mora se adekvatno hidrirati te provjeriti njihovu funkciju bubrega prije početka liječenja.

Trimetroprim

Istodobna primjena trimetroprima i eplerenona povećava rizik od hiperkalijemije. Stoga se mora pratiti kalij u serumu kao i funkciju bubrega, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te u starijih osoba.

Alfa-1 blokatori (primjerice prazosin, alfuzosin)

U slučaju primjene kombinacije eplerenona i alfa-1 blokatora postoji mogućnost pojačanog hipotenzivnog učinka i/ili posturalne hipotenzije. Preporučuje se klinički nadzor zbog mogućnosti posturalne hipotenzije tijekom istodobne primjene alfa-1 blokatora.

Triciklički antidepresivi, neuroleptici, amifostin, baklofen

Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može pojačati antihipertenzivne učinke i povećati rizik od posturalne hipotenzije.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid

Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može umanjiti antihipertenzivne učinke (retencija natrija i tekućine).

Farmakokinetičke interakcije

In vitro ispitivanja ukazuju da eplerenon nije inhibitor izoenzima CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4. Eplerenon nije ni supstrat niti inhibitor P-glikoproteina.

Digoksin

Sustavna izloženost (AUC - površina ispod krivulje) digoksinu raste za 16% (90% CI: 4% - 30%) tijekom istodobne primjene s eplerenonom. Nužan je oprez kad je doza digoksina blizu gornje granice terapijskog raspona.

Varfarin

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije s varfarinom. Nužan je oprez u slučajevima kad je doza varfarina blizu gornje granice terapijskog raspona.

Supstrati CYP3A4

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja sa ciljnim supstratima CYP3A4, midazolamom i cisapridom, nisu pokazali značajne farmakokinetičke interakcije u slučaju istovremene primjene tih lijekova istodobno s eplerenonom.

Inhibitori CYP3A4:

- Jaki inhibitori CYP3A4: Istodobnom primjenom eplerenona i lijekova koji inhibiraju enzim CYP3A4 može doći do značajnih farmakokinetičkih interakcija. Jaki CYP3A4 inhibitor (ketokonazol 200 mg 2 x na dan) izazvao je povećanje AUC (površine ispod krivulje) eplerenona za 441% (vidjeti dio 4.3.). Kontraindicirana je istodobna primjena eplerenona i jakih inhibitora CYP3A4, kao što su ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazadon (vidjeti dio 4.3.).
- Blagi do umjereni inhibitori CYP3A4: Istodobna primjena s eritromicinom, sakvinavirom, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom i flukonazolom dovela je do značajnih farmakokinetičkih interakcija, uz proporcionalno povećanje AUC (površine ispod krivulje) od 98% do 187%. Stoga doza eplerenona ne smije biti viša od 25 mg dnevno kada se primjenjuje istodobno s blagim do umjerenim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.2.).

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena gospine trave (jaki induktor CYP3A4) i eplerenona uzrokovala je smanjenje AUC (površine ispod krivulje) eplerenona od 30%. Do izraženijeg smanjenja AUC (površine ispod krivulje) eplerenona može doći primjenom jačih induktora CYP3A4, poput rifampicina. Zbog rizika smanjene djelotvornosti eplerenona, ne preporučuje se istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 (rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave) i eplerenona (vidjeti dio 4.4.).

Antacidi

Temeljem rezultata jednog farmakokinetičkog kliničkog ispitivanja, ne očekuje se značajna interakcija u slučaju istodobne primjene antacida i eplerenona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni eplerenona u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod te postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Nužan je oprez pri propisivanju eplerenona trudnicama.

Dojenje

Nije poznato da li se eplerenon nakon peroralne primjene izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, pretklinički podaci pokazuju da su eplerenon i/ili metaboliti prisutni u mlijeku ženki štakora te da se mladunčad štakora izložena eplerenonu tim putem razvija normalno. Budući da nije poznato postoji li mogućnost razvoja nuspojava u dojenčeta, potrebno je donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili liječenje eplerenonom, uzimajući pritom u obzir važnost lijeka za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako eplerenon ne izaziva omamljenost ili slabljenje kognitivnih funkcija, pri upravljanju vozilima ili strojevima mora se uzeti u obzir da tijekom liječenja može doći do omaglice.

4.8. Nuspojave

U dva ispitivanja (EPHESUS i „Eplerenone in Mild Patients Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure“ [EMPHASIS-HF]), cjelokupna incidencija štetnih događaja zabilježenih s eplerenonom bila je slična placebo.

Nuspojave navedene u daljnjem tekstu su one za koje se sumnja da su povezane s liječenjem te su se javile češće nego u skupini bolesnika koji su dobivali placebo, ili su ozbiljne i javile su se znatno češće nego u skupini bolesnika koji su dobivali placebo, ili su bile uočene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti.

Učestalost je definirana kao :

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Učestalost nuspojava u placebo kontroliranim studijama eplerenona

Klasifikacije organskih sustava	Frekvencija	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Manje često	Pijelonefritis, infekcije, faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Eozinofilija
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.), hiperkolesterolemija
	Manje često	Hipertrigliceridemija, hiponatrijemija, dehidracija
Psijatrijski poremećaji	Često	Insomnija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Sinkopa, omaglica, glavobolja
	Manje često	Hipoestezija
Srčani poremećaji	Često	Zatajenje lijevog ventrikula, fibrilacija atrija
	Manje često	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija
	Manje često	Tromboza perifernih arterija, ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proljev, mučnina, konstipacija, povraćanje
	Manje često	Nadutost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, svrbež
	Manje često	Angioedema, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazam, bol u leđima
	Manje često	Bolovi u mišićima i kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog	Često	Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove

sustava		4.4. i 4.5.)
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Kolecistitis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
	Manje često	Malaksalost
Pretrage	Često	Povišena razina uree u krvi, povišena razina kreatinina u krvi
	Manje često	Smanjena razina receptora epidermalnog faktora rasta, povišena razina glukoze u krvi

U ispitivanju EPHEBUS zabilježen je veći broj slučajeva moždanog udara u starijoj dobnoj skupini (≥ 75 godina starosti). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi moždanog udara između skupine koja je dobivala eplerenon (30) i one koja je dobivala placebo (22).

U ispitivanju EMPHASIS-HF, broj slučajeva moždanog udara u starijoj dobnoj skupini (≥ 75 godina starosti) bio je 9 u onih koji su dobivali eplerenon i 8 u onih koji su dobivali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi štetnih događaja povezanih s predoziranje eplerenonom u ljudi. Može se pretpostaviti da će se predoziranje u ljudi najvjerojatnije očitovati hipotenzijom ili hiperkalijemijom. Eplerenon se ne može ukloniti hemodijalizom. Pokazalo se da se eplerenon u velikoj mjeri veže na aktivni ugljen. U slučaju pojave simptomatske hipotenzije, treba započeti suportivno liječenje. U slučaju razvoja hiperkalijemije, treba započeti standardno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti aldosterona; ATK oznaka: C03DA04

Mehanizam djelovanja

Eplerenon je relativno selektivan u vezanju na rekombinantne ljudske mineralokortikoidne receptore u usporedbi s njegovim vezanjem na rekombinantne ljudske glukokortikoidne, progesteronske i androgenske receptore. Eplerenon sprječava vezanje aldosterona, ključnog hormona u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji ima ulogu u regulaciji krvnog tlaka kao i u patofiziologiji kardiovaskularnih bolesti.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da eplerenon izaziva održava porast renina u plazmi te aldosterona u serumu, što je u skladu s inhibicijom negativne regulatorne povratne sprege aldosterona na izlučivanje renina. Posljedični porast reninske aktivnosti u plazmi te razine cirkulirajućeg aldosterona ne savladava učinke eplerenona.

U ispitivanjima određivanja doza u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (NYHA klasifikacija II-IV), pokazalo se da je dodavanje eplerenona standardnom liječenju rezultiralo očekivanim, o dozi ovisnim porastom aldosterona. Također, u kardiorrenalnoj podstudiji kliničkog ispitivanja EPHEUS, liječenje eplerenonom izazvalo je značajni porast aldosterona. Ti rezultati potvrđuju blokadu mineralokortikoidnih receptora u tim skupinama

Eplerenon je ispitivan u okviru EPHEUS studije. EPHEUS studija je bila dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 godine, provedeno u 6632 bolesnika s akutnim infarktom miokarda, disfunkcijom lijeve klijetke (izraženom ejijskom frakcijom lijeve klijetke [LVEF] $\leq 40\%$) te kliničkim znacima zatajenja srca. U roku od 3 do 14 dana (u prosjeku 7 dana) nakon akutnog infarkta miokarda, ispitanicima je dodatno primjenjivan eplerenon ili placebo uz standardno liječenje, u početnoj dozi od 25 mg jednom na dan, uz titraciju do ciljane doze od 50 mg jednom na dan nakon 4 tjedna, pod uvjetom da je kalij u serumu bio $< 5,0$ mmol/L. Za vrijeme ispitivanja ispitanici su dobivali standardnu terapiju, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitrate (72%), diuretike Henleove petlje (66%) ili inhibitore HMG-CoA reduktaze (60%).

U kliničkom ispitivanju EPHEUS, dodatni primarni ishodi bili su smrtnost od bilo kojeg uzroka te kombinirani ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga; 14,4% ispitanika na eplerenonu i 16,7% ispitanika na placebo umrlo je uslijed različitih uzroka, dok je u 26,7% ispitanika na eplerenonu i 30% ispitanika na placebo dostiglo kombinirani primarni ishod kardiovaskularne smrtnosti ili hospitalizacije. Tako je u EPHEUS ispitivanju eplerenon smanjio rizik od smrti od bilo kojeg uzroka za 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) u usporedbi s placebo, primarno zahvaljujući smanjenju kardiovaskularne smrtnosti. Rizik od kardiovaskularne smrtnosti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u skupini koja je uzimala eplerenon smanjen je za 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; $p = 0,002$). Apsolutno smanjenje rizika za ishod smrti od bilo kojeg uzroka iznosilo je 2,3%, a kardiovaskularne smrtnosti/hospitalizacije 3,3%. Klinička djelotvornost eplerenona najviše je došla do izražaja kada je liječenje započeto u bolesnika mlađih od 75 godina. Djelotvornost terapije u ispitanika starijih od 75 godina nije potpuno razjašnjena. U ispitanika koji su dobivali eplerenon došlo je do poboljšanja NYHA funkcionalne klasifikacije ili je ona ostala ista u statistički značajno većem razmjeru nego u bolesnika na placebo. Učestalost hiperkalijemije iznosila je 3,4% u skupini na eplerenonu u odnosu na 2,0% u skupini na placebo ($p < 0,001$). Incidencija hipokalijemije iznosila je 0,5% u skupini koja je uzimala eplerenon u odnosu na 1,5% u skupini na placebo ($p < 0,001$).

Nisu zabilježeni dosljedni učinci eplerenona na frekvenciju srca, trajanje QRS intervala te PR ili QT intervale u 147 zdravih ispitanika koji su sudjelovali u farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima su se ispitivale elektrokardiografske promjene.

U EMPHASIS-HF ispitivanju ispitivan je učinak eplerenona kao dodatka standardnoj terapiji na kliničke ishode u ispitanika sa sistoličkim zatajenjem srca i blagim simptomima (klasa II prema NYHA).

Ispitanici su bili uključeni u ispitivanje ako su imali najmanje 55 godina, ejijsku frakciju lijevog ventrikula (LVEF) $\leq 30\%$ ili LVEF $\leq 35\%$ uz trajanje QRS od > 30 msec te su ili bili hospitalizirani zbog kardiovaskularnih razloga 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje ili su imali razine natriuretskog peptida B-tipa (BNP) u plazmi od najmanje 250 pg/ml ili razinu N-terminalnog pro-BNP u plazmi od najmanje 500 pg/ml (muškarci), odnosno 750 pg/ml (žene). Liječenje eplerenonom započelo je dozom od 25 mg jednom na dan, koja je nakon 4 tjedna povećana na 50 mg jednom na dan ako je razina kalija u serumu bila $< 5,0$ mmol/L. Alternativno, ako je procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila 30-49 ml/min/1,73 m², liječenje eplerenonom započeto je dozom od 25 mg svaki drugi dan te povećano na 25 mg jednom na dan.

Ukupno je randomizirano 2737 bolesnika (dvostruko slijepo) u skupinu koja je primala eplerenon ili u skupinu koja je primala placebo. Eplerenon ili placebo dodani su na osnovnu terapiju diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima receptora angiotenzina II (19%), beta blokatorima (87%), antitromboticima (88%), hipolipemicima (63%), i glikozidima digitalisa (27%). Srednja vrijednost LVEF bila je ~ 26%, a prosječno trajanje QRS bilo je ~ 122 msek. Većina ispitanika (83,4%) bila je prethodno hospitalizirana zbog kardiovaskularnih razloga unutar 6 mjeseci od randomizacije, a oko 50% njih zbog zatajivanja srca. Oko 20% ispitanika imalo je implantirane defibrilatore ili bilo na srčanoj resinkronizaciji.

Primarni ishod, smrt zbog kardiovaskularnih uzroka ili hospitalizacija zbog zatajenja srca, zabilježen je u 249 ispitanika (18,3%) u skupini koja je primala eplerenon i u 356 ispitanika (25,9%) u skupini koja je primala placebo (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Učinak eplerenona na primarni konačni ishod bio je dosljedan u svim prethodno utvrđenim podskupinama.

Sekundarni ishod, smrtnost svih uzroka, zabilježen je u 171 ispitanika (12,5%) u skupini koja je primala eplerenon i 213 ispitanika (15,5%) u skupini koja je primala placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka zabilježena je u 147 (10,8%) ispitanika iz skupine koja je primala eplerenon i u 185 (13,5%) ispitanika iz skupine koja je primala placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Tijekom ispitivanja, hiperkalijemija (razina kalija u serumu $> 5,5$ mmol/l) zabilježena je u 158 ispitanika (11,8%) u skupini koja je primala eplerenon i u 96 ispitanika (7,2%) u skupine koja je primala placebo ($p < 0,001$). Hipokalijemija, koja se definira kao razina kalija u serumu $< 4,0$ mmol/L, bila je statistički niža u skupini koja je primala eplerenon (38,9% u skupini koja je primala eplerenon u usporedbi s 48,4% u skupini koja je primala placebo, $p < 0,0001$).

Pedijatrijska populacija

Eplerenon nije ispitivan u pedijatrijskih ispitanika sa zatajenjem srca.

U 10-tjednoj studiji pedijatrijskih ispitanika s hipertenzijom (dobnog raspona od 4 do 16 godina, $n = 304$), eplerenon, u dozama (od 25 mg do 100 mg dnevno) koje su stvarale izloženost sličnu onoj u odraslih, nije učinkovito smanjivao krvi tlak. U ovoj studiji te u 1-godišnjoj pedijatrijskoj studiji o sigurnosti na 149 ispitanika (u dobi od 5 do 17 godina), sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu u odraslih. Eplerenon nije ispitivan u ispitanika s hipertenzijom koji su mlađi od 4 godine jer je studija u starijih pedijatrijskih ispitanika pokazala nedostatak učinkovitosti (vidjeti dio 4.2.).

Nikakav (dugoročni) učinak na hormonalni status u pedijatrijskih ispitanika nije ispitivan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost eplerenona je 69% nakon primjene 100 mg peroralnih tableta. Maksimalne koncentracije u plazmi, nakon oralne primjene, postižu se nakon otprilike 1,5 do 2 sata. Vršna koncentracije u plazmi (C_{max}) kao i površina ispod krivulje (AUC) proporcionalne su dozi za doze u rasponu od 10 mg do 100 mg, a manje nego proporcionalne za doze iznad 100 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 2 dana. Hrana ne utječe na apsorpciju.

Distribucija

Vežanje eplerenona na proteine u plazmi iznosi oko 50%, pri čemu se on prvenstveno veže na alfa 1-kisele glikoproteine. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 42 - 90L. Eplerenon se ne veže pretežno na eritrocite.

Biotransformacija

Metabolizam eplerenona uglavnom se odvija putem CYP3A4. U ljudskoj plazmi nisu identificirani aktivni metaboliti eplerenona.

Eliminacija

Manje od 5% doze eplerenona izlučuje se u urinu i fecesu u nepromijenjenom obliku. Nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog eplerenona utvrđeno je da se približno 32% doze izlučilo u fecesu, a približno 67% u urinu. Poluvrijeme eliminacije eplerenona iznosi približno 3 do 6 sati. Prividni plazmatski klirens iznosi približno 10 L/sat.

Posebne skupine bolesnika

Dob, spol i rasa

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 100 mg jednom na dan ispitivana je u starijih osoba (≥ 65 godina starosti), muškaraca i žena, te u osoba crne rase. Nisu utvrđene značajne razlike u farmakokinetici eplerenona između muškaraca i žena. U stanju dinamičke ravnoteže u starijih je ispitanika utvrđen porast C_{max} (22%) i AUC (45%) u usporedbi s mlađim ispitanicima (18 do 45 godina). U ispitanika crne rase, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} bile su niže za 19%, a AUC za 26% .

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički model populacije za koncentracije eplerenona iz dvije studije u 51 pedijatrijskog ispitanika s hipertenzijom u dobi od 4 do 16 godina pokazao je da tjelesna masa bolesnika statistički značajno utječe na volumen distribucije eplerenona, ali ne i na njegovu eliminaciju. Procjenjuje se da su volumen distribucije eplerenona i vršne vrijednosti izlaganja u težih pedijatrijskih pacijenata slični onima u odraslih slične tjelesne mase; u lakših pacijenata mase 45 kg, volumen distribucije iznosi oko 40% manje, a procjenjuje se da su vršne vrijednosti izlaganja više od onih u tipičnih odraslih pacijenata. Liječenje eplerenom započeto je s 25 mg jednom dnevno u pedijatrijskih pacijenata te je doza povećana na 25 mg dva puta dnevno nakon 2 tjedna, a s vremenom na 50 mg dva puta dnevno, u slučaju kliničke indikacije. Pri tim dozama, najviše uočene koncentracije eplerenona u pedijatrijskih ispitanika nisu bile značajno više od onih u odraslih koje su započete s 50 mg jednom dnevno.

Bubrežna insuficijencija

Farmakokinetika eplerenona ispitivana je u bolesnika s različitim stupnjevima bubrežne insuficijencije te u bolesnika na hemodijalizi. U usporedbi s kontrolnim ispitanicima, vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže porasle su za 38%, odnosno 24% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, a u bolesnika na hemodijalizi smanjile su se za 26%, odnosno 3%. Korelacija između plazmatskog klirensa eplerenona i klirensa kreatinina nije uočena. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 400 mg ispitivana je u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) oštećenjem funkcije jetre i uspoređivana sa zdravim ispitanicima. U stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} i AUC eplerenona porasle su za 3,6%, odnosno 42% (vidjeti dio 4.2.). Budući da primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, njegova je primjena u toj skupini bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Zatajenje srca

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 50 mg ispitivana je u bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasifikacija II-IV). U usporedbi sa zdravim ispitanicima odgovarajuće dobi, težine i spola, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} i AUC eplerenona bile su 38%, odnosno 30% više u bolesnika sa zatajenjem srca. U skladu s tim rezultatima, populacijska farmakokinetička analiza eplerenona, koja se

zasniva na podskupini bolesnika iz kliničkog ispitivanja EPHESUS, upućuje na činjenicu da je klirens eplerenona u bolesnika sa zatajenjem srca sličan onomu u zdravih starijih ispitanika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, uočena je atrofija prostate u štakora i pasa pri razinama izloženosti nešto većima od kliničkih razina izloženosti. Promjene u prostati nisu bile povezane sa štetnim funkcionalnim posljedicama. Nije poznat klinički značaj tih rezultata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)
natrijev laurilsulfat
talk (E553b)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinil alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnom (PVC/PVdC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Diuron 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-447430369
Diuron 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-855870676

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. travnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz 2018.