

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eplerenon MSN 25 mg filmom obložene tablete
Eplerenon MSN 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Eplerenon MSN 25 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 25 mg eplerenona.

Eplerenon MSN 50 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat

25 mg tablete	35,7 mg laktoza hidrata
50 mg tablete	71,4 mg laktoza hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

25 mg tablete:

Bijela bikonveksna filmom obložena tableta u obliku dijamenta (dužine 7,22 mm, širine 6,55 mm, debljine 2,92 mm), s utisnutom oznakom "E" na jednoj i "25" na drugoj strani.

50 mg tablete:

Bijela bikonveksna filmom obložena tableta u obliku dijamenta (dužine 9,28 mm, širine 8,26 mm, debljine 3,74 mm), s utisnutom oznakom "E" na jednoj i "50" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Eplerenon se primjenjuje:

- kao dodatak standardnoj terapiji uključujući beta-blokatore, radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke ($LVEF \leq 40\%$) i kliničkim znacima zatajenja srca nakon nedavno preboljelog infarkta miokarda (IM).
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od KV mortaliteta i morbiditeta u odraslih bolesnika sa (kroničnim) zatajenjem srca NYHA (*engl. 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 dnevna doza je 50 mg.

Za bolesnike sa zatajenjem srca nakon IM-a

Preporučena doza održavanja eplerenona je 50 mg jednom na dan. Liječenje se treba započeti dozom od 25 mg jednom na dan te titrirati do ciljane doze od 50 mg jednom na dan po mogućnosti unutar 4 tjedna uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1). Liječenje eplerenomom obično treba započeti unutar 3-14 dana nakon akutnog IM-a.

Za bolesnike s (kroničnim) zatajenjem srca NYHA klase II

Za bolesnike s kroničnim zatajenjem srca NYHA klase II liječenje se treba započeti dozom od 25 mg jedanput na dan i titrirati do ciljane doze od 50 mg jednom dnevno po mogućnosti unutar 4 tjedna; uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.4.).

Bolesnici čija je serumska vrijednost kalija > 5,0 mmol/l ne smiju započeti liječenje eplerenomom (vidjeti dio 4.3.).

Razina kalija u serumu mora se odrediti prije početka liječenja eplerenomom, unutar prvog tjedna liječenja te mjesec dana nakon početka liječenja ili prilagodbe doze. Nakon toga, serumske vrijednosti kalija trebaju se provjeravati povremeno, prema potrebi.

Nakon početka liječenja doza se treba prilagoditi prema razini kalija u serumu kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Tablica prilagođavanja doze nakon početka liječenja

Kalij u serumu (mmol/l)	Djelovanje	Prilagođavanje doze
< 5,0	Povećavanje	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	-

Na
kon
pre
kid
a
pri
mje
ne
epl
ere

nona zbog serumske vrijednosti kalija ≥ 6,0 mmol/l, eplerenon se ponovno može 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 nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. i 5.2.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavanje početne doze. U starijih bolesnika povećan je rizik od hiperkalijemije zbog s dobi povezanog smanjenja funkcije bubrega. Taj se rizik može dodatno povećati ako bolesnik istodobno boluje od bolesti povezane s povećanom sustavnom izloženosti lijeku, posebice ako boluje od blagog do umjerenog oštećenje funkcije jetre. Preporuča se povremeno praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze. Preporuča se povremeno praćenje razine 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 s dozom od 25 mg svaki drugi dan i dalje dozu prilagođavati prema razini kalija (vidjeti Tablicu 1). Preporuča se povremeno praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Nema iskustva s primjenom lijeka u bolesnika sa $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ i sa srčanim zatajenjem nakon infarkta miokarda. U tih bolesnika nužan je oprez pri primjeni eplerenona. Dnevne doze veće od 25 mg nisu ispitivane u bolesnika s $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$.

Kontraindicirana je primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (vidjeti dio 4.3.). Eplerenon se ne odstranjuje dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje početne doze nije potrebno. Zbog povećane sustavne izloženosti eplerenonu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, preporuča se često i redovito praćenje razine kalija u serumu u tih bolesnika, posebice u starijih (vidjeti 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 na dan. Maksimalna doza ne smije biti veća od 25 mg jednom na dan (vidjeti dio 4.5.). Eplerenon se može uzimati sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s vrijednostima kalija u serumu $> 5,0 \text{ mmol/l}$ na početku liječenja.
- Bolesnici s teškom bubrežnom insuficijencijom ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- 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 angiotenzinskih receptora (ARB) s eplerenomom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalijemija

Sukladno njegovu mehanizmu djelovanja, pri primjeni eplerenona može doći do razvoja hiperkalijemije. U svih bolesnika moraju se pratiti serumske vrijednosti kalija na početku liječenja i pri promjeni u doziranju. Nakon toga, preporuča se povremeno praćenje, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od razvoja hiperkalijemije, kao što su stariji bolesnici, bolesnici s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.2.) i dijabetičari. Po započetom liječenju eplerenomom ne preporuča se primjena nadomjestaka kalija, radi povećanog rizika od hiperkalijemije. Pokazalo se da sniženje doze eplerenona uzrokuje sniženje vrijednosti kalija u serumu. Jedno je ispitivanje pokazalo da se dodavanjem hidroklorotiazida eplerenonu neutralizira porast kalija u serumu.

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom i/ili ARB-om. Kombinacija ACE inhibitora i blokatora ARB s eplerenomom stoga se ne smije koristiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Oštećenje funkcije bubrega

Vrijednosti kalija treba redovito kontrolirati u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući dijabetičku mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalijemije raste sa opadanjem funkcije bubrega. Iako su podaci dobiveni u EPHEBUS studiji (*engl. Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*), koji se odnose na bolesnike s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, ograničeni, u ovog je malog broja bolesnika uočena povećana incidencija razvoja 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 uočen porast kalija u serumu iznad 5,5 mmol/l. U tih bolesnika trebaju se pratiti razine elektrolita. Budući da primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, u njih je primjena eplerenona kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Induktori CYP3A4

Ne preporuča se istodobna primjena eplerenona i jakih CYP3A4 induktora (vidjeti dio 4.5.).

Litij, ciklosporin i takrolimus moraju se izbjegavati za vrijeme liječenja eplerenonom (vidjeti dio 4.5.).

Laktoza

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

Natrij

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

Eplerenon se ne smije primjenjivati u bolesnika koji se liječe diureticima koji štede kalij i nadomjescima kalija radi povećanog rizika od razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3.). Diuretici koji štede kalij mogu također pojačati učinak antihipertenziva i drugih diuretika.

ACE inhibitori, ARB-ovi

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom i/ili blokatorom angiotenzinskih receptora (ARB). Preporuča se pomno praćenje razine kalija u serumu i funkcije bubrega, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, npr. u starijih osoba. Trostruka kombinacija ACE inhibitora i ARB-ova s eplerenonom ne smije se koristiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Litij

Nisu provedena ispitivanja interakcija eplerenona i litija. Međutim, toksičnost litija zabilježena je u bolesnika istodobno liječenih litijem i diureticima te ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.). Stoga se savjetuje izbjegavati istodobnu primjenu eplerenona i litija. Ako je ova kombinacija nužna, moraju se pratiti plazmatske koncentracije litija (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin, takrolimus

Ciklosporin i takrolimus mogu izazvati oštećenje funkcije bubrega i tako povećati rizik od razvoja hiperkalijemije. Istodobna primjena eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa se stoga treba izbjegavati. Ukoliko je primjena ciklosporina i takrolimusa s eplerenonom nužna, preporučuje se pomno pratiti razinu kalija u serumu te funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)

Akutno zatajenje bubrega može se javiti kod rizičnih bolesnika (stariji, dehidrirani, oni koji uzimaju diuretike, bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega) zbog smanjenja glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatacijskih prostaglandina zbog djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova). Ovi su učinci uglavnom reverzibilni. Nadalje, može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka eplerenona. Bolesnike treba adekvatno hidrirati te redovito pratiti njihovu bubrežnu funkciju na početku i tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Trimetoprim

Istodobna primjena trimetoprime i eplerenona povećava rizik od razvoja hiperkalijemije. Stoga je potrebno pratiti razinu kalija u serumu kao i funkcija bubrega, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te u starijih osoba.

Alfa-1 blokatori (npr. prazosin, alfuzosin)

U slučaju istodobne primjene eplerenona i alfa-1 blokatora postoji mogućnost od pojačanog hipotenzivnog učinka i/ili posturalne hipotenzije. Preporuča se klinički nadzor zbog mogućnosti razvoja posturalne hipotenzije tijekom istodobne primjene s alfa-1 blokatorima.

Triciklički antidepressivi, neuroleptici, amifostin, baklofen

Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može pojačati antihipertenzivni učinak i povećati rizik od posturalne hipotenzije.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid

Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može umanjiti antihipertenzivni učinak (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%) u slučaju istodobne primjene s eplerenomom. Nužan je oprez u slučajevima 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 s ciljnim supstratima CYP3A4, npr. midazolamom i cisapridom, nisu pokazali značajne farmakokinetičke interakcije u slučaju primjene tih lijekova istodobno s eplerenomom.

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 eplerenona za 441% (vidjeti dio 4.3.). Kontraindicirana je istodobna primjena eplerenona i jakih inhibitora CYP3A4 poput ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, nelfinavira, klaritromicina, telitromicina i nefazodona (vidjeti dio 4.3.).
- Blagi do umjereni inhibitori CYP3A4: Istodobna primjena s eritromicinom, sakvinavirom, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom ili flukonazolom dovela je do značajnih farmakokinetičkih interakcija, uz proporcionalno povećanje AUC od 98% do 187%. Stoga doza eplerenona ne smije biti viša od 25 mg dnevno kad 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 eplerenona od 30%. Do izraženijeg smanjenja AUC eplerenona može doći primjenom jačih induktora CYP3A4, poput rifampicina. Zbog rizika od smanjene djelotvornosti eplerenona, ne preporuča se istodobna primjena eplerenona s jakim induktorima CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, gospina trava) (vidjeti dio 4.4.).

Antacidi

Temeljem rezultata jednog farmakokinetičkog kliničkog ispitivanja, ne očekuje se značajna interakcija kad se antacidi primjenjuju istodobno s eplerenonom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost 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 rada sa 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.

Niže navedene nuspojave 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 značajno 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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

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

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

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

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Učestalost nuspojave u placebo kontroliranim studijama primjene eplerenona

Klasifikacije organskih sustava	Učestalost	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	hiponatrijemija, dehidracija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	insomnija
Poremećaji živčanog sustava	Često	sinkopa, omaglica, glavobolja
	Manje često	hipoesteziya
Srčani poremećaji	Često	zatajenje lijevog ventrikula, fibrilacija atriya
	Manje često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	Često	hipotenzija
	Manje često	tromboza arterija udova, ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljevi, mučnina, konstipacija, povraćanje
	Manje često	vjetrovi
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, svrbež
	Manje često	angioedema, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	mišićni spazam, bolovi u leđima
	Manje često	bolovi u mišićima i kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	astenija
	Manje često	malaksalost
Pretrage	Često	povišena razina ureje 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 jako starijoj dobnoj skupini (≥ 75 godina starosti). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi moždanog udara između skupine koja je dobivala eplerenon (30) i skupine na placebo (22). U EMPHASIS-HF, broj slučajeva moždanog udara u jako starijih osoba (≥ 75 godina) bio je 9 u skupini koja je primala eplerenon te 8 u skupini koja je primala 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi štetnih događaja povezani s predoziranje s 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 KV bolesti.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da eplerenon izaziva održan 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 nadjačava učinke eplerenona.

U ispitivanjima određivanja doza kod kroničnog zatajivanja srca (NYHA klasifikacija II-IV), dodavanje eplerenona standardnom liječenju uzrokovalo je očekivan, o dozi ovisan, porast aldosterona. Slično, u kardiorrenalnoj podstudiji u okviru kliničkog ispitivanja EPHESUS, liječenje eplerenonom uzrokovalo je značajan porast aldosterona. Ti rezultati potvrđuju blokadu mineralokortikoidnih receptora u tim skupinama.

Eplerenon je ispitivan u okviru EPHESUS studije. EPHESUS studija je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 godine, provedeno na 6632 ispitanika s akutnim IM-om, disfunkcijom lijeve klijetke (izraženom s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke [LVEF] \leq 40%) te kliničkim znacima zatajenja srca. Unutar 3 do 14 dana (u prosjeku 7 dana) nakon akutnog IM-a, 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 liječenja, pod uvjetom da je kalij u serumu bio $< 5,0$ mmol/l. Za vrijeme ispitivanja sudionici su dobivali standardnu terapiju, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitratre (72%), diuretike Henleove petlje (66%) ili inhibitore HMG CoA reduktaze (60%).

U kliničkom ispitivanju EPHESUS, dodatni primarni ishodi bili su smrtnost od bilo kojeg uzroka te kombinirani ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga; 14,4% ispitanika koji su primali eplerenon i 16,7% ispitanika koji su primali placebo umrlo je uslijed različitih uzroka, dok je 26,7% ispitanika koji su primali eplerenon i 30% ispitanika koji su primali placebo postiglo kombinirani primarni ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije. Tako je u EPHESUS ispitivanju eplerenon umanjio rizik od smrti od bilo kojeg uzroka za 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) u usporedbi s placebom, uglavnom zahvaljujući smanjenju KV smrtnosti. Rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u skupini koja je primala 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 prvenstveno se pokazala u bolesnika mlađih od 75 godina.

Korist 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 udjelu nego u bolesnika na placebo. Incidencija hiperkalijemije iznosila je 3,4% u skupini koja je primala eplerenon u odnosu na 2,0% u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Incidencija hipokalijemije iznosila je 0,5% u skupini koja je primala eplerenon u odnosu na 1,5% u skupini koja je primala 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 ispitanik je učinak eplerenona kao dodatka standardnoj terapiji na kliničke ishode u ispitanika sa sistoličkim zatajenjem srca i blagim simptomima (NYHA funkcijska klasa II).

Ispitanici su bili uključeni ako su imali barem 55 godina, LVEF \leq 30% ili LVEF \leq 35%, uz trajanje QRS od $>$ 130 ms, te su bili hospitalizirani zbog KV razloga 6 mjeseci prije uključivanja u studiju ili su imali razinu natriuretskog peptida B-tipa (BNP) u plazmi od barem 250 pg/ml ili razinu N-terminalnog pro-BNP-a u plazmi od barem 500 pg/ml u muškaraca (750 pg/ml u žena). Eplerenon se počeo primjenjivati u dozi od 25 mg jednom dnevno i povećan je nakon 4 tjedna na dozu od 50 mg jednom dnevno ako je razina kalija u serumu bila $<$ 5,0 mmol/l. Također, ako je procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila 30-49 ml/min/1,73 m², eplerenon se počeo primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan, te se povećao na 25 mg jednom dnevno.

Sveukupno je randomizirano 2737 ispitanika (dvostruko slijepo) na skupine koje su primale eplerenon ili placebo zajedno s osnovnom terapijom diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima angiotenzinskih II receptora (19%), beta blokatorima (87%), antitromboticima (88%), te lijekovima za snižavanje razine lipida (63%) i glikozidima digitalisa (27%). Srednja vrijednost LVEF bila je ~26%, a prosječno trajanje QRS bilo je ~122 ms. Većina ispitanika (83,4%) prethodno je bila hospitalizirana zbog KV razloga unutar 6 mjeseci od randomizacije, od kojih je oko 50% bilo hospitalizirano zbog zatajenja srca. Oko 20% ispitanika imalo je ugrađen defibrilator ili su liječeni resinkronizacijom srca.

Primarni ishod, smrt zbog KV uzroka ili hospitalizacija radi zatajenja srca, zabilježen je u 249 ispitanika (18,3%) u skupini koja je primala eplerenon te 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 od svih uzroka, zabilježen je u 171 ispitanika (12,5%) u skupini koja je primala eplerenon te 213 ispitanika (15,5%) u skupini koja je primala placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93; $p =$ 0,008). Smrt od KV uzroka zabilježena je u 147 ispitanika (10,8%) u skupini koja je primala eplerenon te u 185 (13,5%) ispitanika koji su primali 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 te u 96 ispitanika (7,2%) u skupini koja je primala placebo ($p <$ 0,001). Incidencija hipokalijemije, koja je definirana kao razina kalija u serumu $<$ 4,0 mmol/l, bila je statistički niža u skupini koja je primala eplerenon u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (38,9% za eplerenon u usporedbi s 48,4% za placebo; $p <$ 0,0001).

Pedijatrijska populacija

Eplerenon nije ispitan 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 uzrokovale izloženost sličnu onoj u odraslih, nije učinkovito smanjivao krvi tlak. U ovoj studiji te u studiji u trajanju od jedne godine u kojoj se ispitivala sigurnost na 149 pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 5 do 17 godina), sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu u odraslih. Eplerenon nije ispitan 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 ispitan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost eplerenona je 69% nakon peroralne primjene tablete u dozi od 100 mg. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon otprilike 1,5 do 2 sata. Vršna koncentracija 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 - 90 l. Eplerenon se pretežno ne veže 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 urinom i fecesom u nepromijenjenom obliku. Nakon jednokratne primjene peroralne doze radioaktivno obilježenog eplerenona utvrđeno je da se približno 32% doze izlučilo fecesom, a približno 67% urinom. Poluvijek 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 koja je primjenjivana 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 mladim 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% (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički model populacije za procjenu doze eplerenona iz dvije studije provedene na 51 pedijatrijskom ispitaniku s hipertenzijom u dobi od 4 do 16 godina pokazale su 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 izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s višom tjelesnom težinom slični onima u odraslih slične tjelesne mase; dok u bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 45 kg, volumen distribucije je 40% niži, a procjenjuje se da su vršne vrijednosti izloženosti više od onih u tipičnih odraslih ispitanika. Liječenje eplerenom započeto je s dozom od 25 mg jednom dnevno u pedijatrijskih ispitanika 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 kod kojih je liječenje započeto s dozom od 50 mg jednom dnevno.

Bubrežna insuficijencija

Farmakokinetika eplerenona ispitivala se u bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije te u bolesnika na hemodijalizi. U usporedbi s kontrolnim ispitanicima, u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije više su vrijednosti AUC za 38% i C_{max} za 24% u stanju dinamičke ravnoteže, dok su u bolesnika na hemodijalizi niže vrijednosti AUC za 26% i C_{max} za 3%. Nije uočena povezanost između plazmatskog klirensa eplerenona i klirensa kreatinina. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 400 mg ispitivala se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B) i uspoređivala sa zdravim ispitanicima. U stanju dinamičke ravnoteže više su vrijednosti C_{max} za 3,6% i AUC za 2% za eplerenon (vidjeti dio 4.2.).

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 ispitivala se u bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasifikacija II-IV). Vrijednosti AUC bile su 38% i C_{max} 30% više u bolesnika sa zatajenjem srca koji su liječeni eplerenomom u usporedbi sa zdravim ispitanicima odgovarajuće dobi, težine i spola, u stanju dinamičke ravnoteže. Sukladno tim rezultatima, populacijska farmakokinetička analiza eplerenona, koja se temelji na podskupini bolesnika iz kliničkog ispitivanja EPHEBUS, ukazuje 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 sigurnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, u štakora i pasa uočena je atrofija prostate pri razinama izloženosti nešto većima od kliničkih razina izloženosti. Promjene na 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 (E460)
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
hipromeloza
talk (E553b)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Opadry white 13B58802
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400 (E1521)
polisorbat 80 (E433)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/Papir/Poliester/PVC Blister pakiranje
PVC/PVdC Al-Blister pakiranje

Veličine pakiranja: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ili 200 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSN Labs Europe Limited,
Kw20a Corradino Park,
Paola, PLA3000,
Malta

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

Eplerenon MSN 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-478422941
Eplerenon MSN 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-904498436

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.05.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-