

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Elreptic 25 mg filmsko obložene tablete

Elreptic 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg eplerenona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 33,9 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg eplerenona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 67,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

25 mg filmsko obložene tablete:

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom okrog 6 mm. Na tabletah je vtisnjeno »E9RN« na eni strani in »25« na drugi strani.

50 mg filmsko obložene tablete:

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom okrog 8 mm. Na tabletah je vtisnjeno »E9RN« na eni strani in »50« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Eplerenon je indiciran:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem po MI:

Priporočeni vzdrževalni odmerek eplerenona je 50 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti s 25 mg enkrat na dan in ga titrirati do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan, po možnosti v 4 tednih, upoštevaje koncentracijo kalija v serumu (glejte Preglednico 1). Zdravljenje z eplerenomom je običajno treba začeti od 3 do 14 dni po akutnem MI.

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 postopoma povečevati do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan, po možnosti v 4 tednih, upoštevaje koncentracijo kalija v serumu (glejte Preglednico 1 v poglavju 4.4).

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

Kalij v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja z eplerenomom, v prvem tednu in en mesec po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka. Pozneje je treba kalij v serumu določati periodično, kot je potrebno.

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

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka po začetku

kalij v serumu (mmol/l)	ukrep	prilagoditev odmerka
< 5,0	zvečanje	25 mg v. d. d.* na 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan na 50 mg enkrat na dan
5,0–5,4	vzdrževanje	brez prilagajanja odmerka
5,5–5,9	zmanjšanje	50 mg enkrat na dan na 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan na 25 mg v. d. d.* 25 mg v. d. d.* do prekinitve
$\geq 6,0$	prekinitvev	ne pride v poštev

* v. d. d.: vsak drugi dan

Po prekinitvi zdravljenja z eplerenomom zaradi serumske koncentracije kalija $\geq 6,0$ mmol/l se eplerenon lahko ponovno uvede v odmerku 25 mg vsak drugi dan, ko koncentracija kalija pade 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

Pri starejših ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka. Ker se s starostjo delovanje ledvic poslabša, je pri starejših bolnikih tveganje za hiperkaliemijo povečano. Tveganje se lahko še poveča, kadar je prisotna sočasna bolezen, povezana s povečano sistemsko izpostavljenostjo, zlasti blaga do zmerna jetrna okvara. Priporoča se redno spremljanje serumske koncentracije kalija (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka. Priporoča se redno spremljanje serumske koncentracije kalija in prilagajanje odmerkov, skladno s Preglednico 1.

Pri bolnikih z zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic (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). Priporočeno je redno nadziranje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z zdravljenjem pri bolnikih s CrCl < 50 ml/min in s srčnim popuščanjem po MI 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 (CrCl < 30 ml/min) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Eplerenon se ne dializira.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Sistemska izpostavljenost eplerenonu je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter večja, zato je pri teh bolnikih priporočeno pogosto in redno nadziranje kalija v serumu; to še posebej velja za starejše bolnike (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje

V primeru sočasnega zdravljenja z blagimi do zmernimi zaviralci CYP3A4, npr. amiodaronom, diltiazemom in 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 vzame 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 mmol/l na začetku zdravljenja.
- Bolnikih s hudo insuficienco ledvic (eGFR < 30 ml na minuto na 1,73 m²).
- Bolniki s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughu).
- Bolniki, ki dobivajo diuretike, ki zadržujejo kalij ali močne zaviralce CYP3A4 (npr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin in nefazodon) (glejte poglavje 4.5).
- Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonist angiotenzinskih receptorjev (ARB) z eplerenonom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

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

Okvara ledvic

Koncentracijo kalija je treba redno nadzirati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z diabetično mikroalbuminurijo. Tveganje za hiperkaliemijo se povečuje s slabšanjem delovanja ledvic. Podatki o bolnikih z diabetesom tipa 2 in mikroalbuminurijo iz študije Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) so sicer skromni, vendar so pri teh maloštevilnih bolnikih opazili pogostejše pojavljanje hiperkaliemije. Zato je treba te bolnike zdraviti previdno. Hemodializa ne odstrani eplerenona.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pughu) niso opazili zvečanja kalija v serumu nad 5,5 mmol/l. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba nadzirati koncentracijo elektrolitov. Uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni ocenjena, zato je zdravilo pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Induktorji CYP3A4

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

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

Zdravilo Elreptic vsebuje laktozo in natrij

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem in dodatki kalija

Zaradi večjega tveganja za hiperkaliemijo eplerenona ne smejo dobiti bolniki, ki prejemajo druge diuretike, ki zadržujejo kalij in dodatke kalija (glejte poglavje 4.3). Diuretiki, ki zadržujejo kalij, lahko stopnjujejo 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. Priporočen 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 antagonistov angiotenzinskih receptorjev (ARB) z eplerenonom se ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Litij

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

Ciklosporin, takrolimus

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

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

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

Trimetoprim

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

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

V primeru sočasne uporabe antagonistov alfa-1 in eplerenona obstaja možnost za močnejši hipotenzivni učinek in/ali posturalno hipotenzijo. Med sočasno uporabo antagonistov alfa-1 je priporočen klinični nadzor glede posturalne hipotenzije.

Triciklični antidepresivi, nevroleptiki, amifostin, baklofen

Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom 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).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

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

Digoksin

Pri sočasni uporabi eplerenona se sistemska izpostavljenost (AUC) digoksina poveča za 16 % (90 % IZ: 4 % - 30 %). Previdnost je potrebna, kadar digoksin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja.

Varfarin

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

Substrati CYP3A4

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

Zaviralci CYP3A4

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

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

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba šentjanževke (ki je močan induktor CYP3A4) in eplerenona je zmanjšala AUC eplerenona za 30 %. Z močnejšimi induktorji CYP3A4, kakršen je npr. rifampicin, se lahko pojavi še izrazitejše zmanjšanje AUC eplerenona. Ker obstaja tveganje za manjšo učinkovitost eplerenona, sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) z eplerenonom ni priporočena (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 učinkov 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 ljudeh izloča v materino mleko. Predklinični podatki pa kažejo, da so eplerenon in/ali njegovi presnovki prisotni v mleku podgan; podganji mladiči, ki so bili zdravilu izpostavljeni po tej poti, so se razvijali normalno. Zaradi neznanega potenciala za neželene učinke pri dojenem otroku se je treba odločiti ali za opustitev dojenja ali za opustitev zdravila, upoštevaje pomen zdravila za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu eplerenona na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Eplerenon ne povzroča zaspanosti in ne okvari kognitivnega delovanja, vendar je treba pri vožnji in upravljanju s stroji 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 hudi in jih je pomembno več kot pri placebo, ali pa so bili opaženi med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 2: Pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih študijah eplerenona

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	pielonefritis, okužba, faringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperkaliemija (glejte poglavji 4.3 in 4.4), hiperholesterolemija
	občasni	hiponatriemija, dehidracija, hipertrigliceridemija
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, sinkopa, glavobol
	občasni	hipestezija
Srčne bolezni	pogosti	popuščanje levega prekata, atrijska fibrilacija
	občasni	tahikardija
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
	občasni	arterijska tromboza v okončinah, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	driska, navzea, obstipacija, bruhanje
	občasni	flatulenca

Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, pruritus
	občasni	hiperhidroza, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični krči, bolečina v hrbtu
	občasni	mišičnoskeletna bolečina
Bolezni sečil	pogosti	okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	holecistitis
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
	občasni	splošno slabo počutje
Laboratorijske preiskave	pogosti	zvišana raven sečnine v krvi, zvišana raven kreatinina v krvi
	občasni	znižana raven receptorja za epidermalni rastni faktor, zvišana raven glukoze v krvi

V študiji EPESUS je bilo več primerov možganske kapi v skupini zelo starih bolnikov (≥ 75 let). Vendar ni bilo statistično značilne razlike med pojavnostjo možganske kapi v skupini z eplerenonom (30) v primerjavi s placebom (22). V študiji EMPHASIS-HF je bilo v skupini zelo starih (≥ 75 let) devet primerov možganske kapi v skupini z eplerenonom in osem v skupini s placebom.

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 nacionalni center za poročanje:

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 najverjetnejši manifestaciji prevelikega odmerjanja pri ljudeh je mogoče pričakovati hipotenzijo ali hiperkaliemijo.

Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo, dokazano pa je, da se izdatno veže na oglje. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Če se pojavi hiperkaliemija, je treba uvesti standardno 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 pri uravnavanju krvnega tlaka in pri patofiziologiji srčnožilnih bolezni.

Farmakodinamični učinki

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

V študijah razpona odmerkov pri kroničnem srčnem popuščanju (razred II–IV po NYHA) je dodatek eplerenona standardnemu zdravljenju povzročil pričakovano, od odmerka odvisno zvečanje aldosterona. Podobno je zdravljenje z eplerenonom povzročilo pomembno zvečanje aldosterona tudi v kardiorrenalni podštudiji študije EPHEBUS. Rezultati potrjujejo blokado mineralokortikoidnih receptorjev v teh populacijah.

Eplerenon so proučili v študiji EPHEBUS. EPHEBUS je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana 3-letna študija 6.632 preis z akutnim MI, disfunkcijo levega prekata (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata [LVEF] $\leq 40\%$) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja. V 3 do 14 (mediano: 7) dneh po akutnem MI so osebe 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 osebe dobivale standardno zdravljenje, vključno z acetilsalicilno kislino (92 %), zaviralci ACE (90 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (83 %), nitrati (72 %), diuretiki zanke (66 %) oz. zaviralci reduktaze HMG CoA (60 %).

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

V farmakokinetičnih študijah ocenjevanje elektrokardiografskih sprememb pri 147 normalnih osebah 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 osebah s sistoličnim srčnim popuščanjem in blagimi simptomi (funkcionalni razred II po NYHA), če standardnemu zdravljenju dodamo eplerenon.

Vključene so bile osebe, stare najmanj 55 let, z LVEF ≤ 30 % ali LVEF ≤ 35 % ob trajanju intervala QRS > 130 milisekund in hospitalizirane bodisi zaradi srčnožilnih vzrokov 6 mesecev pred vključitvijo ali so imele raven natriuretičnega peptida tipa B (BNP) v plazmi najmanj 250 pg/ml, oz. 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, odmerek pa nato povečali na 25 mg enkrat na dan.

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

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

Do sekundarnega opazovanega dogodka, smrti zaradi katerega koli vzroka, je prišlo pri 171 osebah (12,5 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 213 osebah (15,5 %) v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,76; 95 % IZ, 0,62-0,93; $p = 0,008$). O smrti zaradi srčnožilnih vzrokov so poročali pri 147 (10,8 %) osebah v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 185 (13,5 %) osebah v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,76; 95 % 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 osebah (11,8 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 96 osebah (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 placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrična populacija

Eplerenona pri pediatričnih osebah s srčnim popuščanjem niso preiskovali.

V 10 tednov trajajoči študiji pediatričnih oseb s hipertenzijo (starost od 4 do 16 let, $n = 304$), eplerenon pri odmerkih (od 25 mg do 100 mg na dan), ki so povzročili podobno izpostavljenost kot pri odraslih, ni učinkovito znižal krvnega tlaka. V tej študiji, kot tudi v enoletni pediatrični študiji varnosti pri 149 osebah

(starih 5 do 17 let), je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih. Uporabe eplerenona pri osebah s hipertenzijo, mlajših od 4 let, niso preiskovali, saj je študija pri starejših pediatričnih osebah pokazala pomanjkanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Kakršnegakoli (dolgoročnega) vpliva na hormonski status pri pediatričnih osebah niso preiskovali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost eplerenona je 69 % po zaužitju 100 mg peroralne tablete.

Največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 1,5 do 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 % in je vezan predvsem na alfa-1-kisle glikoproteine. Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 42-90 l. Eplerenon ne kaže preferenčne vezave na eritrocite.

Biotransformacija

Presnova eplerenona poteka predvsem prek CYP3A4. V človeški plazmi 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 in približno 67 % v urinu. Razpolovni čas izločanja eplerenona je približno 3 do 6 ur. Navidezni plazemski očistek je približno 10 l/uro.

Posebne populacije

Starost, spol in rasa

Farmakokinetiko eplerenona v odmerku 100 mg enkrat na dan so raziskali pri starejših (≥ 65 let), moških in ženskah in pri pripadnikih črne rase. Farmakokinetika eplerenona se med spoloma ni pomembno razlikovala. V stanju dinamičnega ravnovesja so imele starejše osebe večjo C_{\max} (22 %) in AUC (45 %) kot mlajši (od 18 do 45 let). Pri pripadnikih črne rase sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja C_{\max} in AUC nižji za 19 % oz. 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 eplerenonom 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 osebah ni bila občutno večja kot pri odraslih osebah z začetnim odmerkom 50 mg enkrat na dan.

Insuficienca ledvic

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

Insuficienca jeter

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

Srčno popuščanje

Farmakokinetiko 50 mg eplerenona so ocenili pri bolnikih s srčnim popuščanjem (razred II–IV po NYHA). V primerjavi z zdravimi osebami, usklajenimi po starosti, telesni masi in spolu, je bila pri bolnikih s srčnim popuščanjem AUC v stanju dinamičnega ravnovesja večja za 38 %, C_{\max} pa za 30 %. Skladno s temi rezultati 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 osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri podganah in psih opažali atrofijo prostate pri izpostavljenosti, ki je rahlo presegala klinično izpostavljenost. Spremembe na prostati niso imele neželenih funkcijskih posledic. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
hipromeloza (E464)
natrijev lavrilsulfat
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/aluminija in vložene v škatlo.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet.

Deljiv pretisni omot s posameznim odmerkom: 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 filmsko obložena tableta

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/16/02124/001-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 3. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 8. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 1. 2020