

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eplerenon Sandoz 25 mg potahované tablety

Eplerenon Sandoz 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg eplerenonu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 25mg potahovaná tableta obsahuje 33,9 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg eplerenonu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 50mg potahovaná tableta obsahuje 67,8 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Potahovaná tableta 25 mg:

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru asi 6 mm s vyraženým „E9RN“ na jedné straně a „25“ na druhé straně tablety.

Potahovaná tableta 50 mg:

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru asi 8 mm s vyraženým „E9RN“ na jedné straně a „50“ na druhé straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Eplerenon je indikován:

- jako doplněk standardní terapie, včetně terapie beta-blokátory, ke snížení rizika kardiovaskulární (KV) mortality a morbiditu u stabilizovaných pacientů s dysfunkcí levé komory (LVEF \leq 40%) a s klinickými známkami srdečního selhání po nedávno prodělaném infarktu myokardu (IM).
- jako doplněk standardní terapie pro snížení rizika KV mortality a morbiditu u dospělých pacientů s (chronickým) srdečním selháním třídy New York Heart Association (NYHA) II a se systolickou dysfunkcí levé komory (LVEF \leq 30%) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro individuální úpravu dávky jsou dostupné tablety o síle 25 mg a 50 mg eplerenonu. Maximální dávka je 50 mg denně.

Pacienti se srdečním selháním po prodělaném IM

Doporučovaná udržovací dávka eplerenonu je 50 mg 1x denně. Léčba se má zahájit dávkou 25 mg 1x denně, která by měla být v průběhu nejlépe 4 následujících týdnů zvýšena na cílovou denní dávku 50 mg 1x denně. Dávku je nutno zvyšovat s ohledem na plazmatickou hladinu draslíku (viz tabulka 1). Léčba eplerenonem se má obvykle zahájit během 3 - 14 dnů po prodělaném akutním IM.

Pacienti s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II

U pacientů s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II má být léčba zahájena dávkou 25 mg 1x denně, která je titrována na cílovou dávku 50 mg 1x denně nejlépe během 4 týdnů; je však nutné vzít v úvahu sérové hladiny draslíku (viz tabulka 1 a bod 4.4).

U pacientů s hladinou draslíku v séru > 5,0 mmol/l by neměla být léčba eplerenonem zahájena (viz bod 4.3).

Hladina draslíku v séru by měla být stanovena před zahájením léčby eplerenonem, v průběhu prvního týdne léčby a za měsíc po zahájení léčby nebo po každé úpravě dávky. V průběhu další léčby se má sérová hladina draslíku stanovovat pravidelně podle potřeby.

Po zahájení léčby by měla být dávka upravena v závislosti na hladině draslíku v séru tak, jak znázorňuje tabulka 1.

Tab. 1: Úprava dávky po zahájení léčby.

Hladina draslíku v séru (mmol/l)	Postup	Úprava dávky
< 5,0	Zvýšit	25 mg obden až 25 mg 1x denně 25 mg 1x denně až 50 mg 1x denně
5,0 – 5,4	Ponechat	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	Snížit	50 mg 1x denně až 25 mg 1x denně 25 mg 1x denně až 25 mg obden 25 mg obden až do vysazení
≥ 6,0	Vysadit	Neuplatňuje se

Pokud bylo podávání eplerenonu zastaveno z důvodu hladiny draslíku v séru dosahující $\geq 6,0$ mmol/l, eplerenon může být znovu nasazen až tehdy, když hladina draslíku v séru poklesne pod 5,0 mmol/l, a to v dávce 25 mg, podávané obden.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost eplerenonu u dětí a dospívajících nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1 a 5.2.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná počáteční úprava dávky. Vzhledem k věkem podmíněnému poklesu funkce ledvin je u starších pacientů vyšší riziko vzniku hyperkalemie. Toto riziko může být dále zvýšeno, je-li spolu se zvýšenou systémovou expozicí přítomna komorbidita, a to zejména mírná až střední jaterní insuficience. Doporučuje se pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná počáteční úprava dávky. Doporučuje se pravidelné sledování hladiny draslíku v séru s úpravou dávek podle tabulky 1.

Pacienti se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl 30-60 ml/min) mají začínat dávkou 25 mg obden, poté je dávka upravena dle hladiny draslíku (viz tabulka 1). Je doporučováno pravidelné sledování sérové hladiny draslíku (viz bod 4.4).

S podáváním eplerenonu u pacientů s CrCl <50 ml/min se srdečním selháním po prodělaném IM nejsou zkušenosti. Užití eplerenonu u těchto pacientů musí být pečlivě zváženo.

U pacientů s CrCl <50 ml/min nebyly studovány dávky nad 25 mg denně.

Užití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl <30 ml/min) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Eplerenon nelze odstranit dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater není nutná počáteční úprava dávky. Vzhledem ke zvýšené systémové expozici eplerenonu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se u těchto pacientů, a to zejména u starších, doporučuje časté a pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Souběžná léčba

V případě souběžné léčby mírnými až středně silnými inhibitory CYP3A4, např. amiodaronem, diltiazemem a verapamilem, může být léčba zahájena dávkou 25 mg 1x denně. Dávka by neměla překročit 25 mg 1x denně (viz bod 4.5).

Eplerenon se může podávat s jídlem nebo na lačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s hladinou draslíku v séru > 5,0 mmol/l při zahájení léčby.
- Pacienti s těžkou renální insuficiencí (eGRF < 30 ml/min/1,73 m²).
- Pacienti s těžkou jaterní insuficiencí (třída C podle Child-Pugha).
- Pacienti užívající draslík šetřící diuretika nebo silné inhibitory enzymu CYP3A4 (např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klarithromycin, telithromycin a nefazodon) (viz bod 4.5).
- Kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátoru receptoru pro angiotenzin (ARB) s eplerenonem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

V souvislosti s mechanismem účinku eplerenonu může v průběhu jeho užívání dojít ke vzniku hyperkalemie. Hladiny draslíku v séru by měly být sledovány u všech pacientů před zahájením léčby a při úpravě dávky. Během léčby je doporučováno pravidelné sledování hladiny draslíku v séru, zejména u pacientů s rizikem rozvoje hyperkalemie, jako jsou starší pacienti, pacienti s renální insuficiencí (viz bod 4.2) a pacienti s diabetem. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie se užívání doplňků stravy obsahujících draslík po zahájení léčby eplerenonem nedoporučuje. Bylo prokázáno, že snížení dávky eplerenonu snižuje hladiny draslíku v séru. V jedné studii bylo prokázáno, že přidání hydrochlorothiazidu k eplerenonu zamezuje zvýšení hladiny draslíku v séru.

Riziko hyperkalemie se může zvýšit při použití eplerenonu v kombinaci s inhibitorem ACE a/nebo s ARB. Tato kombinace inhibitoru ACE a ARB s eplerenonem nesmí být použita (viz body 4.3 a 4.5).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou renální funkce včetně diabetické mikroalbuminurie by měly být pravidelně sledovány hladiny draslíku. Riziko hyperkalemie se zvyšuje se snižující se funkcí ledvin. Ačkoli jsou údaje ze studie Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií omezeny malým počtem pacientů, byl u nich pozorován zvýšený výskyt hyperkalemie. Proto mají být tito pacienti léčeni s opatrností. Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní insuficiencí nebylo pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru nad 5,5 mmol/l (třída A a B podle Child Pugh). U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní insuficiencí je třeba monitorovat hladiny iontů. Použití eplerenonu u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí nebylo hodnoceno, a proto je u těchto pacientů jeho použití kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

Induktory enzymu CYP3A4

Současné podávání eplerenonu se silnými induktory enzymu CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Lithium, cyklosporin, takrolimus nemají být v průběhu léčby eplerenonem užívány (viz bod 4.5).

Eplerenon Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Draslík šetřící diuretika a doplňky stravy obsahující draslík

Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie by neměl být eplerenon podáván pacientům užívajícím jiná draslík šetřící diuretika a doplňky stravy obsahující draslík (viz bod 4.3). Draslík šetřící diuretika mohou zesilovat účinek antihypertenziv a jiných diuretik.

ACE inhibitory, ARBs

Riziko vzniku hyperkalemie může být zvýšené, je-li eplerenon podáván v kombinaci s inhibitorem ACE a/nebo ARB. Je doporučováno pečlivé sledování sérových hladin draslíku a renální funkce, speciálně u pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin, jako jsou např. starší pacienti. Trojkombinace inhibitoru ACE a ARB s eplerenonem nesmí být použita (viz body 4.3 a 4.4).

Lithium

Nebyly provedeny studie lékových interakcí eplerenonu s lithiem. Nicméně u pacientů užívajících lithium současně s diuretiky a inhibitory ACE byla zjištěna toxicita lithia (viz bod 4.4). Eplerenon by proto neměl být podáván současně s lithiem. Pokud je tato kombinace nezbytná, měly by být sledovány plazmatické hladiny lithia (viz bod 4.4).

Cyklosporin, takrolimus

Cyklosporin a takrolimus mohou způsobit poruchu funkce ledvin a zvyšují riziko vzniku hyperkalemie. Eplerenon by se proto neměl podávat současně s cyklosporinem nebo takrolimem. Pokud je potřeba, měla by být pečlivě sledována plazmatická hladina draslíku a renální funkce (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID)

Použití NSAID může způsobit, zejména u rizikových pacientů (starších a/nebo dehydratovaných), akutní selhání ledvin, a to účinkem přímo na glomerulární filtraci. Pacienti užívající eplerenon a NSAID mají být přiměřeně hydratováni a před zahájením léčby se jim má vyšetřit jejich renální funkce.

Trimethoprim

Souběžné podávání trimethoprimu s eplerenonem zvyšuje riziko vzniku hyperkalemie. Proto by měla být sledována hladina draslíku v séru a funkce ledvin, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin a u starších pacientů.

Alfa-1-blokátory (např. prazosin, alfuzosin)

Při kombinaci alfa-1-blokátorů s eplerenonem existuje riziko zvýšení hypotenzního účinku a/nebo posturální hypotenze. V průběhu současného podávání alfa-1-blokátorů se doporučuje sledování vzniku možné posturální hypotenze.

Tricyklická antidepresiva, neuroleptika, amifostin, baklofen

Současné podávání těchto léčivých látek s eplerenonem může potencovat antihypertenzní účinek a riziko posturální hypotenze.

Glukokortikoidy, tetrakosaktid

Současné podávání těchto léčivých látek s eplerenonem může potenciálně snižovat antihypertenzní účinky eplerenonu (retence sodíku a tekutin).

Farmakokinetické interakce

Studie *in vitro* naznačují, že eplerenon neinhibuje izoenzymy CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4. Eplerenon není substrátem ani inhibitorem P-glykoproteinu.

Digoxin

Je-li digoxin podáván současně s eplerenonem, zvyšuje se jeho AUC o 16 % (90% CI: 4% - 30%). Při podávání digoxinu v dávkách blízkých se horní hranici terapeutického rozmezí je nutná opatrnost.

Warfarin

Při současném podávání warfarinu nebyly zaznamenány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Při podávání warfarinu v dávkách blízkých se horní hranici terapeutického rozmezí je nutná opatrnost.

Substráty enzymu CYP3A4

Výsledky farmakokinetických studií s pokusnými substráty enzymu CYP3A4, tj. s midazolamem a cisapridem, neprokázaly při podávání těchto léčivých látek současně s eplerenonem žádné významné farmakokinetické interakce.

Inhibitory enzymu CYP3A4

- Silné inhibitory enzymu CYP3A4: Je-li eplerenon podáván současně s léčivými přípravky inhibujícími enzym CYP3A4, může dojít k významným farmakokinetickým interakcím. Při současném podání eplerenonu se silným inhibitorem enzymu CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denně) došlo ke 441% zvýšení AUC eplerenonu (viz bod 4.3). Současné užívání eplerenonu a silných inhibitorů enzymu CYP3A4, jako je např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, nelfinavir, klarithromycin, telithromycin a nefazodon, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Mírné až střední inhibitory enzymu CYP3A4: Současné podávání erythromycinu, sachinaviru, amiodaronu, diltiazemu, verapamilu nebo flukonazolu vedlo k významným farmakokinetickým interakcím s řádovým zvýšením AUC pohybujícím se od 98 % do 187 %. Při současném podávání těchto inhibitorů enzymu CYP3A4 by neměla denní dávka eplerenonu překročit 25 mg (viz bod 4.2).

Induktory enzymu CYP3A4

Současné podávání třezalky tečkované (silného induktoru enzymu CYP3A4) spolu s eplerenonem způsobilo 30% snížení AUC eplerenonu. Výraznější snížení AUC eplerenonu může nastat při použití silnějších induktorů enzymu CYP3A4, jako je rifampicin. Vzhledem k riziku snížené účinnosti eplerenonu při současném podávání silných induktorů enzymu CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Antacida

Na základě výsledků farmakokinetické klinické studie se při současném použití antacid a eplerenonu nepředpokládají žádné zvláštní interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Potřebné údaje o použití eplerenonu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly přímé nebo nepřímé nežádoucí účinky na průběh těhotenství, embryofetální vývoj, porod a postnatální vývoj dítěte (viz bod 5.3). Eplerenon se má těhotným ženám předepisovat se zvýšenou opatrností.

Kojení

Není známo, zda dochází po perorálním podání eplerenonu k jeho vylučování do lidského mateřského mléka. Nicméně předklinické údaje ukázaly, že eplerenon a jeho metabolity jsou přítomny v mateřském mléce potkanů a že mláďata vystavená eplerenonu touto cestou se vyvíjela normálně. Vzhledem k neznámým potenciálním nežádoucím účinkům na kojence, je nutno zvážit, zda přerušit kojení, nebo přerušit užívání léčivého přípravku matkou.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky eplerenonu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Eplerenon nezpůsobuje ospalost nebo poruchu kognitivních funkcí, ale při řízení a obsluze strojů by se mělo počítat s možným rizikem vzniku závratí, které se mohou v průběhu léčby vyskytnout.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve dvou studiích (EPHESUS a Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure studie (EMPHASIS-HF)) byla celková incidence nežádoucích účinků zaznamenaná ve skupině léčené eplerenonem srovnatelná s incidencí nežádoucích účinků ve skupině s placebem.

Níže jsou uvedené ty nežádoucí účinky, u nichž existuje pravděpodobná příčinná souvislost s léčbou a jejich incidence zde byla vyšší v porovnání se skupinou užívající placebo nebo jsou závažné a jejich incidence zde byla významně vyšší v porovnání se skupinou užívající placebo, nebo byly pozorovány po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny po orgánových systémech a s absolutní frekvencí. Frekvence výskytu je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků v placebem kontrolovaných studiích s eplerenonem

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	pyelonefritida, infekce, faryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	eozinofilie
Endokrinní poruchy	Méně časté	hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	hyperkalemie (viz body 4.3 a 4.4), hypercholesterolemie
	Méně časté	hyponatremie, dehydratace, hypertriglyceridemie
Psychiatrické poruchy	Časté	insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	závratě, synkopa, bolesti hlavy
	Méně časté	hypoestezie
Srdeční poruchy	Časté	selhání levé komory, fibrilace síní
	Méně časté	tachykardie
Cévní poruchy	Časté	hypotenze
	Méně časté	arteriální trombóza končetin, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, nauzea, zácpa, zvracení
	Méně časté	flatulence
Poruchy kůže a podkožní	Časté	vyrážka, svědění

tkáň	Méně časté	hyperhidróza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	svalové křeče, bolest zad
	Méně časté	muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.5)
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	cholecystitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	astenie
	Méně časté	malátnost
Vyšetření	Časté	zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
	Méně časté	snížení exprese receptoru epidermálního růstového faktoru, zvýšená glykemie

Ve studii EPHEBUS bylo zaznamenáno číselně více případů cévní mozkové příhody u velmi starých pacientů (≥ 75 let věku). Nicméně v incidenci cévní mozkové příhody u této věkové kategorie nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených eplerenonem (30) a skupinou užívající placebo (22). Ve studii EMPHASIS-HF bylo zaznamenáno 9 případů cévní mozkové příhody u starších pacientů (≥ 75 let věku) ve skupině užívající eplerenon a 8 případů cévní mozkové příhody u pacientů ve skupině užívající placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny nežádoucí účinky spojené s předávkováním eplerenonem u lidí.

Jako nejpravděpodobnější klinická manifestace předávkování by se dala očekávat hypotenze nebo hyperkalemie.

Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou. Bylo prokázáno, že se eplerenon významně váže na aktivní uhlí. Vyskytne-li se symptomatická hypotenze, je třeba zahájit podpůrnou léčbu. V případě výskytu hyperkalemie je nutné zahájit standardní léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté aldosteronu, ATC kód: C03DA04.

Mechanismus účinku

Eplerenon je selektivnější pro rekombinantní lidské mineralokortikoidní receptory ve srovnání s vazbou na rekombinantní lidské glukokortikoidní receptory, receptory pro progesteron a androgeny. Eplerenon brání vazbě aldosteronu na mineralokortikoidní receptory; aldosteron je klíčový hormon

v systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), který se účastní regulace krevního tlaku a patofyziologie KV chorob.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že eplerenon způsobuje trvalý vzestup plazmatické hladiny reninu a aldosteronu v důsledku inhibice negativní zpětné vazby aldosteronu na sekreci reninu. Z toho vyplývající zvýšená plazmatická reninová aktivita a cirkulující hladiny aldosteronu nepřevyšují účinek eplerenonu.

Ve studiích zabývajících se stanovením velikostí léčebné dávky u chronického srdečního selhání (NYHA klasifikace II-IV) mělo přidání eplerenonu ke standardní terapii za následek předpokládané, na dávce závislé zvýšení aldosteronu. Stejně tak v kardiorenální vedlejší studii studie EPHEUS vedla terapie eplerenonem k významnému vzestupu hladiny aldosteronu. Tyto výsledky potvrzují blokádu mineralokortikoidních receptorů u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Eplerenon byl hodnocen ve studii EPHEUS. EPHEUS byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie trvající 3 roky a bylo do ní zařazeno 6632 subjektů s akutním IM, dysfunkcí levé komory (která byla stanovena pomocí měření ejekční frakce levé komory [LVEF] $\leq 40\%$) a s klinickými známkami srdečního selhání. Během 3 až 14 dnů (průměrně 7 dnů) po prodělání akutního IM dostávaly subjekty eplerenon nebo placebo navíc ke standardní léčbě, a to v počáteční dávce 25 mg 1x denně. Tato dávka byla zvyšována po dobu 4 týdnů na cílovou dávku 50 mg 1x denně, pokud hladiny draslíku v séru dosahovaly hodnot $< 5,0$ mmol/l. V průběhu studie dostávaly subjekty standardní léčbu včetně acetylsalicylové kyseliny (92 %), inhibitorů ACE (90 %), beta-blokátorů (83 %), nitrátů (72 %), kličkových diuretik (66 %) nebo inhibitorů HMG CoA reduktázy (60 %).

Ve studii EPHEUS byly dva primární cílové hodnocené parametry (endpoints): celková mortalita a kombinace úmrtí na KV onemocnění nebo hospitalizace z KV příčin; 14,4 % subjektů užívajících eplerenon a 16,7 % subjektů užívajících placebo zemřelo (ze všech příčin), zatímco 26,7 % subjektů užívajících eplerenon a 30,0 % subjektů užívajících placebo zemřelo nebo bylo hospitalizováno z KV příčin. Podle studie EPHEUS snižoval tedy eplerenon celkovou mortalitu o 15 % (relativní riziko - RR 0,85; 95% interval spolehlivosti CI 0,75 - 0,96; $p = 0,008$) ve srovnání s placebem, a to zejména snížením KV mortality. Riziko KV smrti nebo KV hospitalizace bylo s eplerenonem sníženo o 13 % (RR 0,87; 95% CI, 0,79 - 0,95; $p = 0,002$). Absolutní snížení rizika celkové mortality a KV smrti/hospitalizace činilo 2,3 % resp. 3,3 %. Klinická účinnost byla prokázána primárně při zahájení léčby u subjektů < 75 let věku. Přínos léčby u subjektů ve věku nad 75 let nebyl zjevný. Funkční klasifikace NYHA se zlepšila nebo zůstala stejná u statisticky významně většího počtu subjektů užívajících eplerenon oproti subjektům užívajícím placebo. Incidence hyperkalemie byla 3,4 % ve skupině s eplerenonem oproti 2,0 % ve skupině s placebem ($p < 0,001$). Incidence hypokalemie byla 0,5 % ve skupině s eplerenonem oproti 1,5 % ve skupině s placebem ($p < 0,001$).

V průběhu farmakokinetických studií byly hodnoceny elektrokardiografické změny u 147 zdravých jedinců a byly zaznamenány nejednoznačné účinky eplerenonu na srdeční frekvenci, šíři QRS, PR nebo QT interval.

Ve studii EMPHASIS-HF byl hodnocen účinek eplerenonu jako doplňku standardní terapie na klinický výsledek u subjektů se systolickým srdečním selháním a mírnými symptomy (funkční třída NYHA II).

Subjekty byly zahrnuty do studie, pokud dosáhly 55 let věku, měly LVEF $\leq 30\%$ nebo LVEF $\leq 35\%$ a dobu trvání QRS > 130 ms, byly buď hospitalizovány z KV důvodů 6 měsíců před zahrnutím do studie nebo měly plazmatickou hladinu natriuretického peptidu typu B (BNP) alespoň 250 pg/ml nebo plazmatickou hladinu N-terminálního propeptidu typu B (NT-proBNP) alespoň 500 pg/ml u mužů (750 pg/ml u žen). Počáteční dávka eplerenonu byla 25 mg 1x denně. Po 4 týdnech byla dávka navýšena na 50 mg 1x denně, pokud sérové hladiny draslíku byly $< 5,0$ mmol/l. Eventuálně, pokud odhad glomerulární filtrace (GFR) byl v rozmezí 30-49 ml/min/1,73 m², byla počáteční dávka eplerenonu 25 mg každý druhý den. Tato dávka pak byla navýšena na 25 mg 1x denně.

Celkem bylo randomizováno pro léčbu eplerenonem nebo placebem 2 737 subjektů (dvojitě zaslepení) s výchozí léčbou diuretiky (85 %), ACE inhibitory (78 %), blokátory receptoru pro angiotenzin II (19 %), beta-blokátory (87 %), antitrombotiky (88 %), hypolipidemiky (63 %) a glykosidy (27 %). Průměrná hodnota LVEF byla 26% a průměrná doba trvání QRS byla 122 ms. Většina subjektů (83,4 %) byla již hospitalizována z kardiovaskulárních příčin během 6 měsíců randomizace, z toho okolo 50 % z nich z důvodu srdečního selhání. Okolo 20 % subjektů mělo implantováno defibrilátory nebo bylo na kardiální resynchronizační terapii.

Primární cílový parametr, úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytl u 249 (18,3 %) subjektů ve skupině léčené eplerenonem a u 356 (25,9 %) subjektů ve skupině léčené placebem (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Účinek eplerenonu na primární cílový parametr byl shodný u všech předem stanovených podskupin.

Sekundární cílový parametr celkové mortality byl ve skupině užívající eplerenon u 171 (12,5 %) subjektů a u 213 (15,5 %) subjektů ve skupině užívající placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Úmrtí z KV příčin bylo hlášeno u 147 (10,8 %) subjektů ve skupině užívající eplerenon a u 185 (13,5 %) subjektů ve skupině užívající placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Během studie byla hlášena hyperkalemie (sérová hladina draslíku $> 5,5$ mmol/l) u 158 (11,8 %) subjektů ve skupině užívající eplerenon a u 96 (7,2 %) subjektů ve skupině užívající placebo ($p < 0,001$). Hypokalemie, definovaná jako sérové hladiny draslíku $< 4,0$ mmol/l, byla statisticky nižší u eplerenonu v porovnání s placebem (38,9 % u eplerenonu v porovnání s 48,4 % u placeba, $p < 0,0001$).

Pediatrická populace

Eplerenon nebyl studován u pediatrických subjektů se srdečním selháním.

V 10týdenní studii pediatrických subjektů s hypertenzí (ve věku od 4 do 17 let, $n=304$), eplerenon při dávkách (od 25 mg až do 100 mg za den), které představovaly stejnou expozici jako u dospělých, účinně snižoval krevní tlak. V této studii a v 1leté studii pediatrické bezpečnosti u 149 subjektů byl bezpečnostní profil podobný tomu u dospělých. Eplerenon nebyl zkoumán u subjektů s hypertenzí mladších 4 let, protože studie u starších pediatrických subjektů prokázala nedostatek účinnosti (viz bod 4.2).

Jakýkoliv (dlouhodobý) účinek na hormonální stav u pediatrických subjektů nebyl studován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Celková systémová biologická dostupnost eplerenonu je 69 % při podání 100 mg tablety perorálně.

Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1,5 až 2 hodiny. Jak vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}), tak plocha pod křivkou (AUC), rostou úměrně v rozmezí dávek 10 mg až 100 mg s méně významnou úměrou při dávkách nad 100 mg. Ustálený stav je dosažen v průběhu 2 dnů. Absorpce není ovlivněna jídlem.

Distribuce

Vazba eplerenonu na plazmatické proteiny je okolo 50 % a eplerenon se primárně váže na alfa 1-kyselé glykoproteiny. Zdanlivý distribuční objem v ustáleném stavu je odhadován na 42-90 litrů. Eplerenon se neváže přednostně na červené krvinky.

Biotransformace

Metabolismus eplerenonu je primárně zprostředkován CYP3A4. V lidské plazmě nebyly nalezeny aktivní metabolity eplerenonu.

Eliminace

Méně než 5 % dávky eplerenonu se vylučuje v nezměněné podobě močí a stolicí. Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného léčivého přípravku bylo vyloučeno přibližně 32 % dávky stolicí a přibližně 67 % močí. Eliminační poločas eplerenonu činí přibližně 3 až 6 hodin. Zdánlivá plazmatická clearance je přibližně 10 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví a rasa

Farmakokinetika eplerenonu v dávce 100 mg 1x denně byla studována u starších lidí (≥ 65 let), mužů, žen a u černochů. Farmakokinetika eplerenonu se významně nelišila mezi muži a ženami. V ustáleném stavu měli starší pacienti ve srovnání s mladšími (18 až 45 let) zvýšenou C_{\max} (22 %) a AUC (45 %). U černochů byla v ustáleném stavu C_{\max} o 19 % a AUC o 26 % nižší (viz bod 4.2.).

Pediatrická populace

Populační farmakokinetický model koncentrací eplerenonu ze dvou studií u 51 pediatrických pacientů s hypertenzí ukázal, že tělesná hmotnost pacienta měla statisticky významný vliv na distribuční objem eplerenonu, ale ne na jeho clearance. Distribuční objem eplerenonu a vrcholová expozice u těžších pediatrických pacientů jsou předpokládány stejné jako u dospělých s podobnou tělesnou hmotností; u lehčího 45kg pacienta je distribuční objem přibližně o 40 % nižší a vrcholová expozice je předpokládána vyšší než u typických dospělých. Léčba eplerenonem byla u pediatrických pacientů zahájena dávkami 25 mg jednou denně a navýšena na 25 mg dvakrát denně po 2 týdnech případně na 50 mg dvakrát denně, pokud to bylo klinicky indikováno. Při těchto dávkách nebyly nejvyšší pozorované koncentrace eplerenonu u pediatrických subjektů podstatně vyšší než ty u dospělých se zahájením dávky 50 mg jednou denně.

Renální insuficience

Farmakokinetika eplerenonu byla hodnocena u pacientů s různým stupněm renální insuficience a u pacientů podstupujících hemodialýzu. Ve srovnání s kontrolními jedinci byla v ustáleném stavu AUC o 38 % vyšší a C_{\max} o 24 % vyšší u pacientů se závažnou renální insuficiencí a o 26 % resp. 3 % nižší u pacientů na hemodialýze. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi plazmatickou clearance eplerenonu a clearance kreatininu. Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou (viz bod 4.4.).

Jaterní insuficience

Farmakokinetika eplerenonu 400 mg byla zkoumána a srovnávána u pacientů s mírnou jaterní insuficiencí (třída B podle Child-Pugha) a u jedinců s normálními jaterními funkcemi. V ustáleném stavu byla C_{\max} zvýšena o 3,6 % a AUC byla zvýšena o 42 % (viz bod 4.2). Protože použití eplerenonu nebylo hodnoceno u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí, je eplerenon u této skupiny pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Srdeční selhání

Farmakokinetika eplerenonu 50 mg byla zkoumána u pacientů se srdečním selháním (II. – IV. stupně podle NYHA klasifikace). Ve srovnání se zdravými jedinci odpovídajícího věku, hmotnosti a pohlaví byla AUC a C_{\max} v ustáleném stavu u pacientů se srdečním selháním o 38 % resp. 30 % vyšší. Ve shodě s těmito výsledky prokázala populační farmakokinetická analýza eplerenonu v podskupině pacientů ze studie EPHESES, že clearance eplerenonu byla u pacientů se srdečním selháním podobná clearance u zdravých starších osob.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve farmakologických studiích toxicity byla po opakovaném podávání u potkanů a psů zaznamenána atrofie prostaty po expozicích mírně převyšujících klinické expoziční hladiny. Změny prostaty nebyly spojeny s nežádoucími funkčními následky. Klinický význam těchto nálezů není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Hypromelosa (E464)
Natrium-lauryl-sulfát
Mastek (E553b)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa (E464)
Polysorbát 80 (E433)
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v PVC/Al blistrech, které jsou vloženy do krabičky.

Velikosti balení:

Blistry: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 potahovaných tablet

Jednodávkové blistry: 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 nebo 100 x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Eplerenon Sandoz 25 mg: 34/584/12-C

Eplerenon Sandoz 50 mg: 34/585/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 11. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 5. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 1. 2023