

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INSPRA 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eplerenonum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 50 mg tableta obsahuje 67,8 mg laktosy což odpovídá 71,4 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tableta 50 mg: žlutá tableta s “VLE” na jedné straně, “NSR” nad “50” na druhé straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Eplerenon je indikován:

- jako doplněk standardní terapie, včetně terapie beta blokátory, pro snížení rizika kardiovaskulární (KV) mortality a morbidity 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 morbidity u dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním třídy New York Heart Association (NYHA) II a s 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 50 mg eplerenonu. Maximální dávka je 50 mg denně.

Přípravek v síle 25 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem eplerenonu v síle 25 mg.

Pacienti se srdečním selháním po prodělaném IM

Doporučená udržovací dávka eplerenonu je 50 mg 1x denně. Léčba by měla být zahájena dávkou 25 mg 1x denně, která by měla být v průběhu nejlépe 4 následujících týdnů vytitrována do cílové denní dávky 50 mg, užívané 1x denně. Dávku je nutno titrovat s ohledem na plazmatickou hladinu draslíku (viz tabulka 1). Léčba eplerenonem by měla být zahájena v rozmezí 3-14 dnů po prodělaném akutním IM.

Pacienti s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II

U pacientů s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II se začíná s 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 plazmatické hladiny draslíku (viz tabulka 1 a bod 4.4).

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

Plazmatická hladina draslíku 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 by měla být plazmatická hladina draslíku stanovována pravidelně podle potřeby.

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

Tabulka 1: Úprava dávky po zahájení léčby.

Plazmatická hladina draslíku (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	Udržet	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	N/A

Pokud bylo podávání eplerenonu zastaveno z důvodu plazmatické hladiny draslíku dosahující $\geq 6,0$ mmol/l, eplerenon může být znovu nasazen až tehdy, když plazmatické hodnoty draslíku poklesnou 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 renálních funkcí 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 plazmatické hladiny draslíku (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná počáteční úprava dávky. Pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku s úpravou dávek je doporučováno podle tabulky 1.

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

S podáváním eplerenonu u pacientů s $\text{CrCl} < 50$ ml/min se srdečním selháním po prodělaném IM nejsou zkušenosti. Užití eplerenonu u těchto pacientů musí být pečlivě zváženo. U pacientů s $\text{CrCl} < 50$ ml/min nebyly studovány dávky nad 25 mg denně.

Užití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ 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 střední poruchou funkce jater, je u těchto pacientů, a to zejména u starších, doporučováno časté a pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku (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 může být podáván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s plazmatickou hladinou draslíku $> 5,0$ mmol/l při zahájení léčby.
- Pacienti se závažnou renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Pacienti se závažnou jaterní insuficiencí (Třída C podle Child-Pugh).
- Pacienti užívatelé 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 (ACEI) 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. Plazmatické hladiny draslíku by měly být stanoveny u všech pacientů před zahájením léčby a při úpravě dávky. Během léčby je doporučováno pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku, 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 není užívání doplňků stravy obsahujících draslík po zahájení léčby eplerenonem doporučováno. Bylo zjištěno, že snížení dávky eplerenonu snižuje plazmatické hladiny draslíku. V jedné studii bylo prokázáno, že přidání hydrochlorothiazidu k eplerenonu zamezuje zvýšení plazmatické hladiny draslíku.

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 bod 4.3 a 4.5).

Porucha funkce ledvin

Hladina draslíku by měla být pravidelně sledována u pacientů s poruchou renální funkce včetně diabetické mikroalbuminurie. 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 Typu 2 a mikroalbuminurií omezeny počtem pacientů, byl u nich pozorován zvýšený výskyt hyperkalemie. Proto by měli být tyto pacienti léčeni s opatrností. Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední jaterní insuficiencí nebylo pozorováno zvýšení plazmatické hladiny draslíku nad 5,5 mmol/l (třída A a B podle Child-Pugh). U pacientů s mírnou až střední jaterní insuficiencí by měly být monitorovány hladiny iontů. Použití eplerenonu u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí nebylo hodnoceno, a proto je u těchto pacientů jeho použití kontraindikováno (viz bod 4.2 a 4.3).

Induktory enzymu CYP3A4

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

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

Laktosa

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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 také mohou zesilovat účinek antihypertenziv a jiných diuretik.

ACE inhibitory, ARBs

Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie je-li eplerenon podáván v kombinaci s inhibitory ACE a/nebo ARB. Je doporučováno pečlivé sledování plazmatických hladin draslíku a renální funkce, speciálně u pacientů s rizikem porušené funkce ledvin, jako jsou např. starší pacienti. Trojkombinace inhibitoru ACE a ARB s eplerenonem nesmí být použita (viz bod 4.3 a 4.4).

Lithium

Nebyly provedeny farmakologické studie lékových interakcí eplerenonu s lithiem. Nicméně u pacientů užívajících lithium současně s diuretiky a ACE inhibitory 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 tato kombinace nezbytná, měla by být pečlivě sledována plazmatická hladina draslíku a renální funkce (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé látky (NSA)

U rizikových pacientů (starší pacienti, dehydratovaní pacienti, pacienti užívající diuretika, pacienti s poruchou funkce ledvin) se může objevit akutní selhání ledvin v důsledku snížené glomerulární filtrace (inhibice vazodilatačních prostaglandinů v důsledku nesteroidních protizánětlivých léků). Tyto účinky jsou obecně reverzibilní. Dále může dojít ke snížení antihypertenzního účinku. Hydratujte pacienta a sledujte funkci ledvin na začátku léčby a pravidelně během kombinace (viz body 4.2 a 4.4).

Trimethoprim

Souběžné podávání trimethoprimu s eplerenonem zvyšuje riziko vzniku hyperkalemie. Proto by měla být sledována plazmatická hladina draslíku a renální funkce, a to zejména u pacientů s poruchou renální funkce 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%). Opatrnost si vyžaduje podávání digoxinu v dávkách blízkých se horní hranici terapeutického rozmezí.

Warfarin

Při současném podávání warfarinu nebyly zaznamenány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Opatrnost si vyžaduje podávání warfarinu v dávkách blízkých se horní hranici terapeutického rozmezí.

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 látkami 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, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klarithromycin, telithromycin a nefazodon, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Mírné až střední inhibitory enzymu CYP3A4: Současné podávání erytromycinu, sachinaviru, amiodaronu, diltiazemu, verapamilu nebo flukonazolu vede 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), není tato kombinace doporučována (viz bod 4.4).

Antacida

Na základě výsledků farmakokinetických klinických studií nejsou očekávány zvláštní interakce při současném použití antacid a eplerenonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Není známo, zda-li 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-li přerušit kojení, nebo přerušit užívání léku matkou.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky 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 ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace <i>Méně časté</i>	pyelonefritida, infekce, faryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Méně časté</i>	eozinofilie
Endokrinní poruchy <i>Méně časté</i>	hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	hyperkalemie (viz body 4.3 a 4.4) , hypercholesterolemie hyponatremie, dehydratace, hypertriglyceridemie
Psychiatrické poruchy <i>Časté</i>	insomnie
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	synkopa, závratě, bolesti hlavy hypestezie
Srdeční poruchy <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	levostranné srdeční selhání, fibrilace síní tachykardie

Cévní poruchy <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	hypotenze arteriální trombóza končetin, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté</i>	kašel
Gastrointestinální poruchy <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	průjem, nauzea, zácpa, zvracení flatulence
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	vyrážka, pruritus angioedém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	svalové křeče, bolest zad muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest <i>Časté</i>	porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.5)
Poruchy jater a žlučových cest <i>Méně časté</i>	cholecystitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu <i>Méně časté</i>	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	astenie malátnost
Vyšetření <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	zvýšená močovina v krvi, zvýšený kreatinin v krvi snížení exprese receptoru epidermálního růstového faktoru, zvýšená glykemie

Ve studii EPHESUS bylo zaznamenáno více případů cévní mozkové mrtvice 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 (≥ 75 let věku) pacientů 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 eplerenonu 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. Hrozí-li

symptomatická hypotenze, měla by být zahájena podpůrná léčba. V případě výskytu hyperkalemie by měla být zahájena standardní léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonist 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-angiotensin-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 substudii 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 zahrnující 6632 subjektů s akutním IM, dysfunkcí levé komory (LVEF $\leq 40\%$) a s klinickými známkami srdečního selhání. V průběhu 3 až 14 dnů (průměrně 7 dnů) po prodělání akutního IM dostávaly subjekty eplerenon nebo placebo, jako doplněk standardní terapie, a to v počáteční dávce 25 mg jednou denně. Tato dávka byla titrována po dobu 4 týdnů do cílové dávky 50 mg jednou denně, pokud hladiny plazmatického draslíku dosahovaly hodnot $< 5,0$ mmol/l. V průběhu léčby dostávaly subjekty standardní léčbu včetně acetylsalicylové kyseliny (92%), ACE inhibitorů (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 kardiovaskulárních příčin; 14,4% subjektů užívajících eplerenon a 16,7% subjektů užívajících placebo zemřelo, 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% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) ve srovnání s placebem, a to primárním 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, měli $LVEF \leq 30\%$ nebo $LVEF \leq 35\%$, a doba trvání QRS >130 ms, kteří byli buď hospitalizováni 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 jednou denně. Po 4 týdnech byla dávka navýšena na 50 mg jednou denně pokud sérové hladiny draslíku byly $< 5,0$ mmol/l. Eventuálně, pokud odhad glomerulární filtrace 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 jednou 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 byly 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 placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrická populace

Eplerenon nebyl zkoumán u pediatrických subjektů se srdečním selháním.

V 10týdenní studii pediatrických subjektů s hypertenzí (ve věku od 4 do 16 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 (ve věku od 5 do 17 let) 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 pacientů nebyl zjišťován.

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. Zdánlivý 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 je vylučováno v nezměněné podobě močí a stolicí. Po perorálním podání jedné značené dávky 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 jednou denně byla zkoumána 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 subjektů s hypertenzí ve věku 4–16 let 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 pacientů podstatně vyšší než ty u dospělých se zahájením dávky 50 mg jednou denně.

Renální insuficience

Farmakokinetika eplerenonu byla zkoumána u pacientů s různým stupněm renální insuficience a u pacientů podstupujících hemodialýzu. Ve srovnání s kontrolními jedinci byla AUC a $C_{\max}$ v ustáleném stavu o 38% resp. 24% vyšší u pacientů se závažnou renální insuficiencí a o 26% resp. 3% nižší u pacientů podstupujících hemodialýzu. Nebyl zaznamenán 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-Pugh) a u jedinců s normálními jaterními funkcemi. $C_{\max}$ a AUC v ustáleném stavu byla zvýšena o 3,6% resp. 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 (třída NYHA II-IV). Ve srovnání se zdravými jedinci odpovídajícího věku, hmotnosti a pohlaví byla AUC a $C_{\max}$ ustáleného 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
Mikrokryсталická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Hypromelosa (E464)
Natrium-lauryl-sulfát
Mastek (E553b)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety:

Potahová soustava Opadry žlutá:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání nejsou nutné.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledné PVC/Al blistry obsahující 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 nebo 200 tablet.

Neprůhledné PVC/Al blistry s perforovanými dávkovacími jednotkami obsahující 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 nebo 200 x 1 (10 balení po 20 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

34/012/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 1. 2006/27. 4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024