

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eplerenon Viatris 25 mg filmom obalené tablety
Eplerenon Viatris 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg eplerenónu.
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg eplerenónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna 25 mg tableta obsahuje 35,52 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 50 mg tableta obsahuje 71,04 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Eplerenon Viatris 25 mg filmom obalené tablety sú žlté filmom obalené okrúhle bikonvexné tablety, označené „EP1“ na jednej strane a „M“ na druhej strane.

Eplerenon Viatris 50 mg filmom obalené tablety sú žlté filmom obalené okrúhle bikonvexné tablety, označené „EP2“ na jednej strane a „M“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný

- ako doplnok štandardnej liečby zahŕňajúcej betablokátory, na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbiditu u stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory $LVEF \leq 40\%$) a klinickými znakmi srdcového zlyhávania po nedávno prekonanom infarkte myokardu.
- ako doplnok štandardnej optimálnej liečby na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbiditu u dospelých pacientov so srdcovým zlyháváním triedy NYHA II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory ($LVEF \leq 30\%$) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na individuálne nastavenie dávkovania sú k dispozícii sily 25 mg a 50 mg. Maximálny dávkový režim je 50 mg denne.

Pre pacientov so srdcovým zlyháváním po infarkte myokardu

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg raz denne (OD). Liečba má začať dávkou 25 mg raz denne a titrovať k cieľovej dávke 50 mg raz denne najlepšie počas 4 týždňov, pri kontrole hladiny draslíka v sére (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenónom sa má začať do 3 - 14 dní po akútnom infarkte myokardu.

Pre pacientov so srdcovým zlyháváním triedy NYHA II (chronickým)

Pre pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním triedy NYHA II sa má liečba začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a titrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne najlepšie počas 4 týždňov; pritom je potrebné vziať do úvahy sérovú hladinu draslíka (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

Liečba eplerenónom sa nemá začínať u pacientov s hladinou draslíka v sére > 5,0 mmol/l (pozri časť 4.3).

Hladina draslíka v sére sa musí vyšetriť pred začatím liečby eplerenónom, počas prvého týždňa a jeden mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky. Hladina draslíka v sére sa má podľa potreby ďalej pravidelne kontrolovať.

Po začatí liečby sa má dávka upraviť podľa hladiny draslíka v sére, ako ukazuje tabuľka 1.

Tabuľka 1: Úprava dávky eplerenónu po začatí liečby

Hladina draslíka v sére (mmol/l)	Zásah	Úprava dávky
< 5,0	zvýšiť	25 mg EOD* na 25 mg OD 25 mg OD na 50 mg OD
5,0 – 5,4	udržať	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	znižiť	50 mg OD na 25 mg OD 25 mg OD na 25 mg EOD* 25 mg EOD na prerušiť
≥ 6,0	prerušiť	neaplikovateľné

* EOD: každý druhý deň

OD: raz denne

Ak sa preruší liečba eplerenónom z dôvodu hladiny draslíka v sére $\geq 6,0$ mmol/l, eplerenón sa môže opäť začať podávať v dávke 25 mg každý druhý deň, ak hladina draslíka v sére klesne pod 5,0 mmol/l.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť eplerenónu u detí a dospelých neboli stanovené. Údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné sú popísané v častiach 5.1 a 5.2.

Starší ľudia

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Z dôvodu vekom podmieneného zníženia obličkových funkcií je však u starších pacientov zvýšené riziko hyperkaliémie. Toto riziko sa môže ďalej zvýšiť pri pridruženej komorbidite spojenej so zvýšenou systémovou expozíciou, zvlášť pri ľahkom až strednom stupni poruchy funkcie pečene. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým stupňom poruchy funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4) a úprava dávok podľa tabuľky 1.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-60 ml/min) majú začať dávkou 25 mg každý druhý deň a dávka sa má upraviť na základe hladiny draslíka (pozri tabuľku 1). Odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti u pacientov s CrCl < 50 ml/min so srdcovým zlyhávaním po IM. Eplerenón sa má u týchto pacientov používať opatrne.

Dávky vyššie ako 25 mg denne sa neskúmali u pacientov s CrCl < 50 ml/min.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sú kontraindikovaní (pozri časť 4.3).

Eplerenón nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredným stupňom poruchy funkcie pečene sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky. Z dôvodu zvýšenej systémovej expozície eplerenónom u pacientov s ľahkým až stredným stupňom poruchy funkcie pečene sa u týchto pacientov odporúča časté a pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére, zvlášť u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Sprievodná liečba

V prípade sprievodnej liečby stredne silnými inhibítormi CYP3A4, napr. amiodarónom, diltiazemom a verapamilom, liečba eplerenónom sa môže začať dávkou 25 mg raz denne. Dávka nesmie prekročiť 25 mg raz denne (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Eplerenón sa môže podávať spolu s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hladinou draslíka v sére > 5,0 mmol/l pri začatí liečby.
- Pacienti s ťažkým stupňom renálnej insuficiencie (eGFR < 30 ml za minútu na 1,73 m²).
- Pacienti s ťažkým stupňom hepatálnej insuficiencie (stupeň C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí užívajú draslík šetriace diuretiká alebo silné inhibítory CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5).
- Súbežné podanie s kombináciou inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperkaliémia

Pri liečbe eplerenónom sa v súlade s jeho mechanizmom účinku môže vyskytnúť hyperkaliémia. Pri začatí liečby a pri zmene dávky sa u všetkých pacientov musí monitorovať hladina draslíka v sére. Ďalej sa odporúča pravidelné monitorovanie, zvlášť u pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie, ako sú starší pacienti s obličkovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.2) a pacienti s diabetom. Použitie draslíkových suplementov sa po začatí liečby eplerenónom neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika hyperkaliémie. Potvrdilo sa, že pri znížení dávky eplerenónu sa zníži hladina draslíka v sére. V jednej štúdii sa potvrdilo, že prídanie hydrochlorotiazidu k liečbe eplerenónom kompenzovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére.

Riziko hyperkaliémie sa môže zvýšiť pri používaní eplerenónu v kombinácii s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a/alebo blokátormi receptora angiotenzínu (ARB). Eplerenón sa nemá používať súbežne s kombináciou inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane diabetickej mikroalbuminúrie sa má pravidelne monitorovať hladina draslíka v sére. Riziko hyperkaliémie sa zvyšuje s poklesom funkcie obličiek.

Hoci sú údaje zo štúdie EPHESES (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) u pacientov s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou obmedzené, u tohto malého počtu pacientov sa pozoroval zvýšený výskyt hyperkaliémie. Preto týchto pacientov treba liečiť s opatrnosťou. Eplerenón nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredným stupňom poruchy funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childa-Pugha) sa nepozorovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére nad 5,5 mmol/l. U pacientov s ľahkým až stredným stupňom poruchy funkcie pečene sa majú monitorovať hladiny elektrolytov. Podávanie eplerenónu sa nehodnotilo u pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie pečene, a preto je jeho použitie kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie eplerenónu spolu so silnými induktormi CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Lítium, cyklosporín, takrolimus sa nemajú podávať počas liečby eplerenónom (pozri časť 4.5).

Pomocné látky so známym účinkom

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Draslík šetriace diuretiká a draslíkové suplementy

Vzhľadom na zvýšené riziko hyperkaliémie sa eplerenón nemá podávať pacientom, ktorí užívajú iné draslík šetriace diuretiká a draslíkové suplementy (pozri časť 4.3). Draslík šetriace diuretiká môžu tiež zvyšovať účinok antihypertenzív a iných diuretík.

ACE inhibítory, blokátory receptorov angiotenzínu (ARB)

Pri používaní eplerenónu v kombinácii s inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a/alebo blokátorom receptora angiotenzínu (ARB) sa môže zvýšiť riziko hyperkaliémie. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka a renálnej funkcie, predovšetkým u pacientov vystavených riziku poruchy renálnej funkcie, napr. u starších pacientov. Trojkombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB) s eplerenónom sa nemá používať (pozri časti 4.3 a 4.4).

Lítium

Štúdie interakcií eplerenónu s lítiom sa nerobili. Avšak toxicita lítia bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali lítium súbežne s diuretikami a ACE-inhibítormi (pozri časť 4.4). Eplerenón a lítium sa nemajú podávať spoločne. V prípade, že je táto kombinácia nevyhnutná, hladina lítia v sére sa musí monitorovať (pozri časť 4.4).

Cyklosporín, takrolimus

Cyklosporín a takrolimus môžu viesť k poškodeniu funkcie obličiek a zvýšiť riziko hyperkaliémie. Eplerenón sa nemá podávať spoločne s cyklosporínom a takrolimom. Ak sa cyklosporín alebo takrolimus má podávať počas liečby eplerenónom, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nesteroidové antiflogistiká (NSAID)

U rizikových pacientov (starší, dehydratovaní pacienti, pacienti užívajúci diuretiká, pacienti s poruchou funkcie obličiek) sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek v dôsledku zníženej glomerulárnej filtrácie (inhibícia vazodilatačných prostaglandínov následkom nesteroidových antiflogistik). Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Taktiež môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného účinku. Je potrebná hydratácia pacienta a monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby a pravidelne počas podávania tejto kombinácie (pozri časti 4.2 a 4.4.).

Trimetoprim

Súbežné podávanie trimetoprimu s eplerenómom zvyšuje riziko hyperkaliémie. Hladina draslíka v sére a funkcia obličiek sa majú monitorovať, zvlášť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov.

Alfa-1-blokátory (napr. prazosín, alfuzosín)

Ak sa kombinujú alfa-1-blokátory s eplerenómom, môže sa zvýšiť ich hypotenzný účinok a/alebo riziko posturálnej hypotenzie. Počas súbežného podávania alfa-1-blokátorov sa odporúča klinické monitorovanie kvôli posturálnej hypotenzii.

Tricyklické antidepressíva, neuroleptiká, amifostín, baklofén

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenómom môže potenciálne zvýšiť antihypertenzívny účinok a riziko posturálnej hypotenzie.

Glukokortikoidy, tetrakozaktid

Spoločné podávanie týchto liekov s eplerenómom môže potenciálne znížiť antihypertenzný účinok (retencia sodíka a tekutín).

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, že eplerenón nie je inhibítorom izoenzýmov CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4. Eplerenón nie je substrátom ani inhibítorom P-glykoproteínu.

Digoxín

Systémová expozícia (AUC) digoxínu sa zvýšila o 16 % (90 % IS: 4 % - 30 %) pri jeho súbežnom podávaní s eplerenómom. Zvýšená opatnosť sa vyžaduje, ak sú dávky digoxínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

Warfarín

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s warfarínom. Zvýšená opatnosť sa vyžaduje, ak sú dávky warfarínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

Substráty CYP3A4

Výsledky farmakokinetických štúdií s testovacími substrátmi CYP3A4, t. j. midazolamom a cisapridom, neukázali žiadne významné farmakokinetické interakcie, keď sa tieto lieky podávali súbežne s eplerenómom.

Inhibitory CYP3A4

- *Silné inhibitory CYP3A4*: ak sa eplerenón podáva súbežne s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu sa vyskytnúť významné farmakokinetické interakcie. Silný inhibítor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denne) viedol k 441 % zväčšeniu AUC eplerenónu (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie eplerenónu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako sú ketokonazol, itraconazol, ritonavir, neflínvir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- *Slabé až stredne silné inhibitory CYP3A4*: súbežné podávanie s erytromycínom, sachinavirom, amiodarómom, diltiazemom, verapamilom a flukonazolom viedlo k významným farmakokinetickým interakciám s rádovým zväčšením AUC od 98 % po

187 %. Dávka eplerenónu preto nemá prevýšiť 25 mg, ak sa slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4 podávajú súbežne s eplerenónom (pozri časť 4.2).

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie eplerenónu s ľubovníkom bodkovaným (silným induktorom CYP3A4) zapríčinilo 30 % pokles AUC eplerenónu. Výraznejší pokles AUC eplerenónu sa môže vyskytnúť pri podávaní so silnejšími induktormi CYP3A4, napr. s rifampicínom. Vzhľadom na riziko zníženej účinnosti eplerenónu sa jeho súbežné použitie so silnými induktormi CYP3A4 (rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) neodporúča (pozri časť 4.4).

Antacidá

Na základe výsledkov farmakokinetickej klinickej štúdie sa neočakávajú žiadne významné interakcie pri súbežnom podávaní antacid s eplerenónom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití eplerenónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame nežiaduce účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod a postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní eplerenónu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Nie je známe, či eplerenón po perorálnom podaní prechádza do materského mlieka u ľudí. Avšak predklinické údaje ukazujú, že eplerenón a/alebo jeho metabolity sú prítomné v materskom mlieku u potkanov, a že mláďatá potkanov exponované touto cestou sa vyvíjali normálne. Keďže nie sú známe možné nežiaduce účinky na dojčené dieťa, treba sa rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo podávanie lieku, pričom sa má zvážiť dôležitosť tejto liečby pre matku.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o plodnosti u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch eplerenónu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Eplerenón nezapríčiňuje ospalosť, ani zhoršenie kognitívnych funkcií, ale pri šoférovaní alebo obsluhu strojov treba mať na pamäti možný výskyt závratov počas liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

V dvoch štúdiách (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHESUS] a Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) bol celkový výskyt nežiaducich príhod zaznamenaných pri eplerenóne podobný ako pri placebe.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú tie, u ktorých sa predpokladá súvis s liečbou a ich výskyt prevyšuje výskyt u placebo, alebo sú závažné a významne prevyšujú výskyt u placebo, alebo sa pozorovali počas dohľadu po uvedení lieku na trh. Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); neznáme (z dostupných údajov).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií eplerenónu v placebom kontrolovaných štúdiách:

Infekcie a nákazy

Časté: infekcia

Menej časté: pyelonefritída, faryngitída

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: eozinofília

Poruchy endokrinného systému

Menej časté: hypotyreóza

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4), hypercholesterolémia

Menej časté: hyponatriémia, dehydratácia, hypertriacylglycerolémia

Psychické poruchy

Menej časté: nespavosť

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, synkopa, bolesť hlavy

Menej časté: hypestézia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: zlyhávanie ľavej komory srdca, fibrilácia predsiení

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: hypotenzia

Menej časté: trombóza ciev dolných končatín, ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie

Menej časté: flatulencia

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: cholecystitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: vyrážka, pruritus

Menej časté: hyperhidróza, angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: poruchy funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.5)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia

Menej časté: nevoľnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi

Menej časté: zníženie receptora epidermálneho rastového faktora, zvýšenie glukózy v krvi

V štúdií EPHECUS sa číselne vyskytlo viac prípadov cievnych mozgových príhod v skupine veľmi starých pacientov (≥ 75 -ročných). Avšak nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte cievnej mozgovej príhody medzi skupinou pacientov, ktorí dostávali eplerenón (30) a skupinou pacientov, ktorí dostávali placebo (22). V štúdií EMPHASIS-HF bol počet prípadov mozgovej príhody u veľmi starých pacientov (vo veku ≥ 75 rokov) 9 v skupine s eplerenónom a 8 v placebovej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady nežiaducich príhod súvisiacich s predávkovaním eplerenónom u ľudí. Predpokladá sa, že najpravdepodobnejším prejavom takéhoto predávkovania je hypotenzia alebo hyperkaliémia. Eplerenón sa nedá odstrániť dialýzou. Bolo dokázané, že eplerenón sa silne viaže na aktívne uhlie. V prípade výskytu symptomatickej hypotenzie, sa má začať podporná liečba. Ak sa vyskytne hyperkaliémia, má sa začať štandardná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty aldosterónu. ATC kód: C03DA04

Mechanizmus účinku

Eplerenón sa relatívne selektívne viaže na ľudské rekombinantné mineralokortikoidové receptory v porovnaní s jeho väzbou na rekombinantné glukokortikoidové, progesterónové a androgénové receptory. Eplerenón bráni naviazaniu aldosterónu, kľúčového hormónu v systéme renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorý sa zúčastňuje regulácie tlaku krvi a má úlohu aj v patofyziológii kardiovaskulárnych ochorení.

Farmakodynamické účinky

Bolo preukázané, že eplerenón vyvoláva trvalý vzostup plazmatického renínu a aldosterónu v sére, zodpovedajúci inhibícii negatívnej spätnej väzby aldosterónu na sekréciu renínu. Následné zvýšenie plazmatickej aktivity renínu a hladiny cirkulujúceho aldosterónu neprevyší účinky eplerenónu.

V štúdiách srdcového chronického zlyhávania (NYHA klasifikácia II – IV), ktoré sa zaoberali dávkovacou škálou eplerenónu, pridanie eplerenónu do štandardnej liečby spôsobilo očakávané od dávky závislé zvýšenie aldosterónu. Podobne aj v kardiorenálnej podštúdií štúdie EPHECUS liečba eplerenónom viedla k významnému zvýšeniu aldosterónu. Tieto výsledky sú dôkazom blokovania mineralokortikoidových receptorov u pacientov liečených eplerenónom.

Eplerenón sa skúmal v štúdií EPHECUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), ktorá sledovala jeho účinnosť pri srdcovom zlyhávaní u pacientov po prekonaní akútneho infarktu myokardu a ich prežívanie. EPHECUS bola dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, trvala tri roky a zahŕňala 6 632 pacientov s akútnym infarktomyokardu (IM), dysfunkciou ľavej komory (stanovenej na základe zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory [LVEF] na ≤ 40 %) a klinickými prejavmi srdcového zlyhávania. V rozpätí 3 až 14 dní (medián 7 dní) po

akútnom IM začali pacienti k štandardnej liečbe užívať placebo alebo eplerenón v začiatkovej dávke 25 mg raz denne, táto sa počas 4 týždňov upravovala k cieľovej dávke 50 mg raz denne, ak hladina draslíka v sére bola < 5,0 mmol/l. Štandardná liečba počas štúdie zahŕňala kyselinu acetylsalicylovú (92 % pacientov), ACE inhibítory (90 %), betablokátory (83 %), nitráty (72 %), slučkové diuretiká (66 %) alebo inhibítory hydroxymetylglutaryl-CoA reductázy (60 %).

V štúdií EPHEBUS boli primárne posudzovanými parametrami mortalita z akejkoľvek príčiny a kombinovaný parameter skladajúci sa z úmrtia, resp. hospitalizácií z kardiovaskulárnych (KV) príčin; v skupine s eplerenónom zomrelo (z akejkoľvek príčiny) 14,4 % pacientov a v skupine s placebom 16,7 % pacientov, zatiaľ čo 26,7 % pacientov v skupine s eplerenónom a 30 % pacientov v skupine s placebom zomrelo alebo bolo hospitalizovaných z KV dôvodov. V štúdií EPHEBUS teda eplerenón znížil riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny o 15 % (RR 0,85; 95 % IS: 0,75 - 0,96; p = 0,008) v porovnaní s placebom, primárne znížením kardiovaskulárnej (KV) mortality. Eplerenón znížil riziko úmrtia na KV ochorenie alebo hospitalizácie z dôvodu KV ochorenia o 13 % (RR 0,87; 95 % IS: 0,79 - 0,95; p = 0,002). Absolútne zníženie rizika z hľadiska sledovaných parametrov – mortality z akejkoľvek príčiny a KV mortality/hospitalizácie bolo 2,3 % a 3,3 %, v uvedenom poradí. Klinická účinnosť sa preukázala predovšetkým u pacientov, ktorí mali pri začatí liečby eplerenónom menej ako 75 rokov. Prínos tejto liečby u pacientov starších ako 75 rokov je nejasný. V porovnaní s placebom sa klasifikácia funkčného stupňa NYHA zlepšila, resp. ostala nezmenená u štatisticky významne vyššieho počtu pacientov, ktorí dostávali eplerenón. Incidencia hyperkaliémie bola v skupine s eplerenónom 3,4 % oproti 2,0 % v skupine s placebom (p < 0,001). Incidencia hypokaliémie bola 0,5 % v skupine s eplerenónom oproti 1,5 % v skupine s placebom (p < 0,001).

U 147 normálnych jedincov, u ktorých sa počas farmakokinetických štúdií hodnotili zmeny na EKG, sa nezaznamenalo žiadne významné ovplyvnenie pulzovej frekvencie, trvania QRS alebo PR alebo QT intervalov eplerenónom.

V štúdií EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) sa skúmal vplyv eplerenónu po jeho pridaní k štandardnej liečbe na klinické výsledky u pacientov so systolickým srdcovým zlyhávaním a ľahkými symptómami (funkčná trieda NYHA II).

Pacienti boli zaradení, ak mali minimálne 55 rokov, mali ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF) ≤ 30 % alebo LVEF ≤ 35 % okrem dĺžky QRS > 130 ms a buď boli hospitalizovaní z kardiovaskulárnych dôvodov 6 mesiacov pred zaradením alebo mali plazmatickú hladinu natriuretického peptidu typu B (BNP) minimálne 250 pg/ml alebo plazmatickú hladinu N-terminálneho pro-BNP minimálne 500 pg/ml u mužov (750 pg/ml u žien). Eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne a bol zvýšený po 4 týždňoch na 50 mg jedenkrát denne, ak sérová hladina draslíka bola < 5,0 mmol/l. Eventuálne, keď bol odhadovaný GFR 30-49 ml/min/1,73 m², eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg každý druhý deň a dávka sa zvýšila na 25 mg jedenkrát denne.

Celkovo bolo randomizovaných (dvojito zaslepených) 2 737 pacientov na liečbu eplerenónom alebo placebom. Východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), ACE inhibítory (78 %), blokátory receptora angiotenzínu II (19 %), beta-blokátory (87 %), antitrombotickú liečbu (88 %), hypolipidemiká (63 %) a digitálisové glykozidy (27 %). Priemerný LVEF bol ~26 % a priemerná dĺžka QRS bola ~122 ms. Väčšina pacientov (83,4 %) bola v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z dôvodu KVS príčin, pričom približne 50 % z nich z dôvodu srdcového zlyhávania. Približne 20 % pacientov malo implantovateľné defibrilátory alebo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny koncový ukazovateľ, úmrtie z kardiovaskulárnych príčin alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, sa vyskytoval u 249 pacientov (18,3 %) v skupine s eplerenónom a 356 pacientov (25,9 %) v placebovej skupine (RR 0,63; 95 % IS, 0,54-0,74; p < 0,001). Vplyv eplerenónu na výsledky primárneho koncového ukazovateľa sa zhodovali vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách.

Sekundárny koncový ukazovateľ, mortalita zo všetkých príčin, nastal u 171 pacientov (12,5 %) v skupine s eplerenómom a u 213 pacientov (15,5 %) v placebovej skupine (RR 0,76; 95 % IS, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Úmrtie z KVS príčin sa zaznamenalo u 147 (10,8 %) pacientov v skupine s eplerenómom a 185 (13,5 %) pacientov v placebovej skupine (RR 0,76; 95 % IS; 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Počas štúdie sa zaznamenala hyperkaliémia (hladina sérového draslíka $> 5,5$ mmol/l) u 158 pacientov (11,8 %) v skupine s eplerenómom a 96 pacientov (7,2 %) v placebovej skupine ($p < 0,001$). Hypokaliémia, definovaná ako hladiny sérového draslíka $< 4,0$ mmol/l, bola štatisticky nižšia pri eplerenóne v porovnaní s placebom (38,9 % pre eplerenón v porovnaní s 48,4 % pre placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrická populácia

Eplerenón sa u pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca neštudoval.

V 10 týždňovej štúdií pediatrickej populácie s hypertenziou (vo veku od 4 do 16 rokov, $n = 304$), eplerenón podávaný v dávkach (od 25 mg až do 100 mg denne), ktoré predstavovali podobnú expozíciu ako v prípade dospelých, neznižoval účinne krvný tlak. V tejto štúdií a v štúdií bezpečnosti u pediatrickej populácie, ktorá trvala 1 rok, vykonávanej u 149 pacientov (vo veku od 5 do 17 rokov) bol bezpečnostný profil podobný profilu u dospelých. Eplerenón sa neskúmal u pacientov s hypertenziou, mladších ako 4 roky, pretože štúdiá u starších pediatrických pacientov preukázala nedostatočnú účinnosť (pozri časť 4.2).

Žiadny (dlhotrvajúci) účinok na hormonálny stav pediatrických pacientov nebol skúmaný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu po podávaní 100 mg tabliet perorálne je 69 %. Maximálne plazmatické koncentrácie dosiahne približne po dvoch hodinách. V dávkach od 10 mg do 100 mg sú maximálne plazmatické hladiny (C_{max}), ako aj plocha pod krivkou (AUC) úmerne závislé od dávky; pri dávkach vyšších ako 100 mg sú nižšie než úmerné dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne do dvoch dní. Príjem potravy neovplyvňuje absorpciu.

Distribúcia

Eplerenón sa viaže na plazmatické bielkoviny asi v 50 % a prednostne sa viaže na alfa-1-kyslé glykoproteíny. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave sa odhaduje na $50 (\pm 7)$ l. Eplerenón sa neviaže prednostne na erytrocyty.

Biotransformácia

Eplerenón sa primárne metabolizuje cestou CYP3A4. V ľudskej plazme sa nezistili žiadne aktívne metabolity eplerenónu.

Eliminácia

Menej ako 5 % dávky eplerenónu sa dostáva v nezmenenej forme do moču a stolice. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky eplerenónu značeného rádioizotopom sa asi 32 % vylúčilo do stolice a približne 67 % do moču. Eliminačný polčas eplerenónu je približne 3 až 5 hodín. Plazmatický klírens je približne 10 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a rasa

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 100 mg raz denne sa skúmala u starších pacientov (≥ 65 rokov), u mužov a žien, aj u černochoch. Medzi farmakokinetikou u mužov a žien sa nezistili žiadne signifikantné rozdiely. V porovnaní s mladšími jedincami (18 – 45 rokov) sa v rovnovážnom stave zvýšila u starších jedincov C_{max} (o 22 %) a AUC (o 45 %). U černochoch sa v rovnovážnom stave C_{max} znížila o 19 % a AUC o 26 % (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický model populácie v prípade koncentrácií eplerenónu z dvoch štúdií s 51 pediatrickými pacientmi s hypertenziou vo veku 4 - 16 rokov identifikoval, že telesná hmotnosť pacienta mala štatisticky významný účinok na objem distribuovaného eplerenónu, no nemala účinok na jeho klírens. Očakávalo sa, že objem distribuovaného eplerenónu a maximálna expozícia u pediatrických pacientov s vyššou hmotnosťou budú podobné ako v prípade dospelých s podobnou telesnou hmotnosťou. U pacientov s nižšou hmotnosťou 45 kg je distribuovaný objem približne o 40 % nižší a očakáva sa, že maximálna expozícia bude vyššia ako u dospelých. Liečba pediatrických pacientov eplerenónom sa začala dávkou 25 mg jedenkrát denne a zvýšila sa na dávku 25 mg dvakrát denne po 2 týždňoch, prípadne na 50 mg dvakrát denne, ak to bolo klinicky potrebné. Pri týchto dávkach neboli najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u pediatrických jedincov výrazne vyššie ako u dospelých, ktorých liečba sa začala s dávkou 50 mg jedenkrát denne.

Renálna insuficiencia

Farmakokinetika eplerenónu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie a u pacientov v hemodialyzačnom programe. Oproti kontrolným skupinám sa v rovnovážnom stave AUC a C_{max} zvýšili o 38 %, resp. o 24 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a znížili sa o 26 %, resp. o 3 % u dialyzovaných pacientov. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu. Eplerenón nie je dialyzovateľný (pozri časť 4.4).

Hepatálna insuficiencia

V porovnaní s normálnymi jedincami sa farmakokinetika eplerenónu v dávke 400 mg skúmala u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childa-Pugha). V rovnovážnom stave sa C_{max} eplerenónu zvýšila o 3,6 % a AUC o 42 % (pozri časť 4.2). Vzhľadom na to, že sa liečba eplerenónom nesledovala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, je eplerenón kontraindikovaný u tejto skupiny pacientov (pozri časť 4.3).

Srdcové zlyhávanie

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 50 mg sa hodnotila u pacientov so srdcovým zlyhávaním (NYHA klasifikácia II – IV). V porovnaní so zdravými jedincami, ktorí boli priradení podľa veku, hmotnosti a pohlavia, boli u pacientov so srdcovým zlyhávaním AUC a C_{max} v rovnovážnom stave vyššie o 38 % a o 30 %, v uvedenom poradí. V súlade s týmito výsledkami je aj populačná farmakokinetická analýza eplerenónu, ktorá vychádza z podskupiny pacientov zo štúdie EPHEBUS, podľa ktorej je klírens eplerenónu u pacientov so srdcovým zlyhávaním podobný ako u zdravých starších jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa u potkanov a psov pozorovala atrofia prostaty pri expozičných hladinách mierne vyšších ako klinické expozičné hladiny. Zmeny v prostate nemali za následok žiadne nežiaduce funkčné poruchy. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
celulóza, mikrokryštalická
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza
laurylsíran sodný
mastenec
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza 6cP
oxid titaničitý (E171)
makrogol
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blistrové balenia obsahujúce 20, 28, 30, 50, 90 a 100 tabliet a jednodávkové blistre obsahujúce 30 x 1, 50 x 1 a 90 x 1 tableta.

HDPE nádoby s PP uzáverom, obsahujúce 28, 30, 90 a 250 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Eplerenon Viatris 25 mg: 50/0365/13-S

Eplerenon Viatris 50 mg: 50/0366/13-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022